



Facultad de Ciencias
Departamento de Química Orgánica

***Acoplamientos arilo-alquilo y alquilo-alquilo
catalizados por Ni y Fe.***

TESIS DOCTORAL

Manuel Guisán Ceinos

Madrid, mayo de 2013



Facultad de Ciencias
Departamento de Química Orgánica

Memoria presentada por
Manuel Guisán Ceinos
para optar al grado de
DOCTOR EN QUÍMICA

DIRECTORES DE LA PRESENTE TESIS DOCTORAL

Dr. Diego J. Cárdenas Morales

Dra. M. Elena Buñuel Magdalena

Madrid, mayo de 2013

A mi familia

Índice de contenidos

Prólogo	5
Abreviaturas y acrónimos	9
1. Introducción	15
1.1 Breve repaso histórico de las reacciones de acoplamiento	17
1.2 Tipos de enlaces C-C accesibles por acoplamiento cruzado	24
1.3 Formación de enlaces alquilo-arilo	26
1.3.1 Reacciones de acoplamiento C(sp ³)-C(sp ²) con electrófilos alquílicos y nucleófilos arílicos	27
1.3.1.1 Reacciones catalizadas por paladio	28
1.3.1.2 Reacciones catalizadas por níquel	31
1.3.1.3 Reacciones catalizadas por hierro, cobalto o cobre	38
1.3.2 Reacciones de acoplamiento C(sp ³)-C(sp ²) con electrófilos arílicos y nucleófilos alquílicos	47
1.3.2.1 Reacciones catalizadas por paladio	49
1.3.2.2 Reacciones catalizadas por níquel	58
1.3.2.3 Reacciones catalizadas por hierro o cobre	62
1.4 Formación de enlaces alquilo-alquilo	64
1.4.1 Reacciones catalizadas por paladio	65
1.4.2 Reacciones catalizadas por níquel	70
1.4.3 Reacciones catalizadas por cobre	91
1.4.4 Reacciones catalizadas por hierro o cobalto	92
2. Objetivos	97

3. Discusión de resultados	101
3.1 Reacciones de acoplamiento cruzado entre yoduros de arilo y haluros de alquilzinc catalizadas por Ni	101
3.2 Reacciones de acoplamiento cruzado entre haluros de alquilo y haluros de alquilmagnesio catalizadas por Ni	117
3.2.1 Reacciones de acoplamiento empleando yoduros alquílicos como electrófilos	118
3.2.2 Reacciones en cascada de ciclación-acoplamiento empleando 6-yodoalquenos como electrófilos	133
3.2.3 Reacciones de acoplamiento empleando cloruros bencílicos como electrófilos	147
3.3 Reacciones de acoplamiento cruzado entre yoduros de alquilo y haluros de alquilmagnesio catalizadas por Fe	151
4. Conclusiones	173
5. Parte experimental	177

PRÓLOGO

Esta memoria recoge el trabajo y los resultados obtenidos a lo largo de la presente tesis doctoral. El manuscrito incluye una **Introducción** que consta de cuatro apartados; en el primero se realiza un breve repaso histórico de las reacciones de acoplamiento cruzado. En un segundo apartado describe brevemente los tipos de enlace C-C que son accesibles mediante las reacciones de acoplamiento cruzado. En la tercera parte, se aborda mas en profundidad los precedentes en cuanto a la formación de enlaces arilo-alquilo bien empleando electrófilos alquílicos y nucleófilos arílicos o bien empleando electrófilos arílicos y nucleófilos alquílicos. Por último, en el cuarto apartado se describen los procesos de acoplamiento cruzado para la formación de enlaces alquilo-alquilo.

El apartado de **Discusión de resultados** se divide en tres secciones principales donde se exponen los resultados obtenidos en las reacciones de acoplamiento cruzado. En el primer apartado se describen y se racionalizan los diferentes resultados obtenidos en los acoplamientos arilo-alquilo catalizados por Ni junto con los estudios mecanísticos del proceso. En el segundo apartado, que está dividido a su vez en tres partes, se exponen los resultados en las reacciones de acoplamiento cruzados alquilo-alquilo catalizadas por Ni empleando como electrófilos yoduros alquílicos (primera parte), 6-yodoalquenos en procesos de ciclación-acoplamiento (segunda parte) o cloruros bencílicos (tercera parte), además de los estudios teóricos de las etapas fundamentales de los procesos. Por último, en el tercer apartado se detallan los estudios realizados en acoplamiento alquilo-alquilo catalizados por Fe, así como los estudios encaminados a la comprensión del mecanismo de la reacción.

El trabajo de investigación recogido en la primera sección de la Discusión de resultados fue realizado en colaboración con Dr. Vilas B. Phapale. En el trabajo recopilado en la segunda sección de la Discusión de resultados se contó con la colaboración de Rita Soler Yanes, en la optimización y desarrollo del proceso, Daniel Collado Sanz, que se encargó de realizar los estudios computacionales, y de Dr. Vilas B. Phapale en los resultados preliminares del estudio. En la tercera sección de la Discusión de resultados se contó con la colaboración de Dr. Francisco Tato en la optimización y desarrollo del proceso y de Dra. Paloma Calle para la realización de los estudios de EPR.

Hasta el momento de redactar esta memoria, el trabajo realizado a lo largo de los años de realización de esta tesis doctoral ha dado lugar a las siguientes publicaciones:

- “Nickel-Catalyzed Cross-Coupling of Alkyl Zinc Halides for the Formation of C(sp²)-C(sp³) Bonds: Scope and Mechanism”
Vilas B. Phapale, Manuel Guisán-Ceinos, Elena Buñuel, Diego J. Cárdenas, *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 12681-12688.

- “Ni-Catalyzed Cascade Cyclization-Kumada Alkyl-Alkyl Cross-Coupling”

Manuel Guisán-Ceinos, Rita Soler-Yanes, Daniel Collado-Sanz, Vilas B. Phapale, Elena Buñuel, Diego J. Cárdenas, *Chem. Eur. J.* **2013**, *aceptado*.

- “Fe-catalysed Kumada-type alkyl-alkyl cross-coupling. Evidence for the intermediacy of Fe(I) complexes”

Manuel Guisán-Ceinos, Francisco Tato, Elena Buñuel, Paloma Calle, Diego J. Cárdenas *Chem. Sci.* **2013**, 4, 1098-1104.

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

Ac	acetilo
acac	acetilacetonato
Anal.	análisis
aprox.	aproximadamente
Ar	arilo
BBN	9-borabicyclo(3.3.1)nonano
BINAP	2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo
bpy	2,2'-bipiridina
Bn	bencilo
Boc	dicarbonato de di-terc-butilo
c	cuartete
Calc.	calculado
cod	ciclooctadieno
Cp	ciclopentadienilo
Cp*	pentanetilciclopentadienilo
Cy	ciclohexilo
Cyp	ciclopentilo
d	doblete
dba	dibencilidenacetona
DCE	dicloroetano
DCM	diclorometano
DEPT	ampliación sin distorsión por transferencia de polarización
DFT	teoría del funcional de la densidad
DMA	dimetilacetamida
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	dimetil sulfóxido
dppe	1,2-bis(difenilfosfino)etileno
dppf	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
E _a	energía de activación
e.e.	exceso enantiomérico
EI	impacto electrónico
Equiv.	equivalente
er	proporción enantiomérica

ESI	ionización por electroespray
Et	etilo
etc.	etcétera
GC	cromatografía de gases
GD	grupo dirigente
GF	grupo funcional
gyne	1,2-dimetoxietano
h.	hora
HRMS	espectrometría de masas de alta resolución
ⁱ Pr	isopropilo
IPr·HCl	cloruro de 1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazolio
IMes·HCl	cloruro de 1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)imidazolio
J	constante de acoplamiento (RMN)
M	molaridad
m	meta
m	multiplete
Me	metilo
min.	minutos
mol	mol
MS	espectrometría de masas
NMP	N-metil-2-pirrolidona
NOE	efecto nuclear Overhauser
NOESY	espectroscopia de efecto nuclear Overhauser
Nu	nucleófilo
o	orto
OAc	acetato
OBz	benzoato
OTf	triflato
p	para
P.	presión
p.e.	por ejemplo
p.f.	punto de fusión
PEPPSI-IPr	[1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno](3-cloropiridilo)
Ph	fenilo

ppm	partes por millón
py	piridina
Pybox	2,6-bis(4,5-dihidrooxazol-2-il)piridina
quint	quintuplete
Rdto.	rendimiento
r.d.	relación diastereomérica
r.e.	relación enantiomérica
RMN	resonancia magnética nuclear
s	singlete
SIMes·HCl	cloruro de 1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)imidazolinio
S _N 2	sustitución nucleófila bimolecular
t	triplete
t.a.	temperatura ambiente
^t Bu	terc-butilo
TBDMS	terc-butildimetilsililo
TBDPS	terc-butildifenilsililo
TBS	terc-butildimetilsililo
TLC	cromatografía en capa fina
TM	tamiz molecular
TMS	trimetilsililo
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -tetrametiletildiamina
tpy	terpyridina
tpy'	4,4',4''-tri-terc-butil-2,2':6',2''-terpiridina
THF	tetrahidrofurano
Ts	4-toluenosulfonilo

INTRODUCCIÓN

1. Introducción

Las reacciones de acoplamiento cruzado, entre haluros o pseudohaluros y reactivos organometálicos catalizadas por metales de transición, constituyen uno de los métodos más sencillos y eficaces para la formación de enlaces σ C-C (Esquema 1).¹



Esta técnica ha sido ampliamente empleada en diferentes áreas. No solo ha sido aplicada con éxito en la preparación de compuestos químicos sencillos, donde ha tenido un gran impacto en la síntesis de biarilos² y la funcionalización de olefinas³ y alquinos terminales,⁴ sino que se ha convertido en una herramienta esencial para la síntesis de productos de mayor complejidad estructural. En este sentido, hay que destacar varias síntesis totales, donde este tipo de metodología se emplea en etapas claves.⁵ También cabe subrayar la especial relevancia que estos procedimientos están adquiriendo en áreas, cada vez más sobresalientes, de la química supramolecular y la ciencia de los materiales donde las reacciones de acoplamiento cruzado juegan un papel fundamental.

En definitiva, la gran capacidad transformadora de este tipo de reacciones las ha convertido en un instrumento habitual en los procesos sintéticos.

No obstante, no solo se trata de una metodología ampliamente establecida, como podía concluirse desde la concesión del premio Nobel de Química de 2010 a R. F. Heck, E. Negishi y A. Suzuki por sus aportaciones a esta área, sino que se trata de un tema intensamente activo y en continua evolución. El desarrollo de nuevos procesos más eficientes y eficaces, el estereo- y regiocontrol de los mismos y la formación de nuevos enlaces (C-C, C-N, C-O, C-S), así como el empleo de catalizadores menos costosos y menos tóxicos y el descubrimiento de nuevos aspectos mecanísticos de los procesos, hacen que las investigaciones en esta línea continúen siendo muy interesantes desde el punto de vista de la química básica o aplicada.

Por tanto, esta área aún a dos aspectos en cierta forma contrapuestos. Por un lado la larga tradición que, a día de hoy, ya permite disponer de herramientas sintéticas eficaces. Por otro lado, sin embargo, todavía quedan aspectos

¹ *Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions*, F. Diederich, P. J. Stang, Eds., Wiley-VCH: Weinheim, **1998**.

² J. Hassan, M. Sévignon, C. Gozzi, E. Schulz, M. Lemaire, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359–1469.

² J. Hassan, M. Sévignon, C. Gozzi, E. Schulz, M. Lemaire, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359–1469.

³ E. Negishi, Z. Huang, G. Wang, S. Mohan, C. Wang, H. Hattori, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1474–1485.

⁴ R. Chinchilla, C. Nájera, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 874–922.

⁵ K. C. Nicolaou, P. G. Bulger, D. Sarlah, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4442–4489.

importantes sin resolver, lo que implica un gran potencial para la investigación y el desarrollo en el futuro.

En un área tan fructífera en número de publicaciones, y cuyos estudios se remontan a finales del S. XIX y principios de S. XX, resulta complicado llevar a cabo una recopilación exhaustiva del gran volumen de trabajos realizados. Por este motivo la introducción de esta tesis doctoral se ha planteado de la siguiente manera:

En primer lugar se expondrá un breve repaso histórico de los inicios de las reacciones de acoplamiento. El objetivo de esta parte de la introducción no es otro que intentar exponer, lo más brevemente posible, los trabajos más relevantes en el establecimiento de los fundamentos de este tipo de reacciones. Aunque en muchos libros y artículos el inicio de las reacciones de acoplamiento cruzado se atribuye a los trabajos de Kumada y Corriu, no son pocos los autores que recuerdan algunos trabajos anteriores que indudablemente contribuyeron al desarrollo de estos procesos.⁶

Aunque pueda parecer contradictorio con el tratamiento histórico que se aborda en el primer punto y que se remonta a la época inicial de las reacciones generales de acoplamiento cruzado, el objetivo que persigue esta *Introducción* es el de contextualizar, de la forma más precisa posible, el marco en el que se desarrollan nuestras investigaciones. Es indudable que el empleo de Pd como catalizador en las reacciones de acoplamiento cruzado ha supuesto un verdadero avance y en, la mayoría de los casos, una gran mejora con respecto al uso de otros metales de transición. Ya desde los inicios en las investigaciones en esta área los metales de la primera serie de transición tuvieron un papel primordial. Aunque posteriormente estos metales perdieron protagonismo, fundamentalmente en favor del empleo de Pd, en los últimos años han recobrado su significativo papel en cierto tipo de reacciones de acoplamiento. Por todo ello, y teniendo presente la innegable importancia del Pd en los avances sobre las reacciones de acoplamiento cruzado, los siguientes puntos de la introducción incluirán la catálisis con Pd, Fe, Co, Ni y Cu, centrada únicamente en reacciones de acoplamiento cruzado que involucran especies alquílicas.

⁶ [a] A. Yamamoto, *J. Organomet. Chem.* **2002**, 653, 5-10.; [b] J. K. Kochi, *J. Organomet. Chem.* **2002**, 653, 11-19.; [c] R. J. P. Corriu, *J. Organomet. Chem.* **2002**, 653, 20-22.; [d] K. Tamao, *J. Organomet. Chem.* **2002**, 653, 23-26.; [e] S.-I. Murahashi, *J. Organomet. Chem.* **2002**, 653, 27-33.; [f] E. Negishi, *J. Organomet. Chem.* **2002**, 653, 34-40.; [g] M. Kumada, *J. Organomet. Chem.* **2002**, 653, 62.; [h] *Cross-Coupling Reactions: A Practical Guide*, N. Miyaura, Eds., Springer-Verlag: Berlin, **2002**.

1.1 Breve repaso histórico de las reacciones de acoplamiento.

Es incuestionable que el empleo de compuestos organometálicos para la formación de enlaces C-C tiene sus orígenes mucho antes que el nacimiento de las reacciones de acoplamiento cruzado. A este respecto, las reacciones de finales del S. XIX, de Wurtz⁷ y Ullmann⁸ en homoacoplamientos de haluros de alquilo y de arilo, respectivamente, son destacables. Como también lo son los trabajos de Glaser,⁹ sobre homoacoplamiento de alquinos, que posteriormente darían lugar a los trabajos de Eglinton,¹⁰ la versión catalítica de Hay¹¹ y el acoplamiento de Cadiot-Chodkiewicz.¹²

A principios del S. XX la síntesis de reactivos de organolitio¹³ y organomagnesio¹⁴ conseguía evitar este tipo de reacciones de homoacoplamiento y suponía un avance trascendental, ya que hacía posible la preparación de nuevos reactivos organometálicos mediante la transmetalación a haluros metálicos.^{15,16}

Paralelamente se desarrolló la química de homoacoplamiento de reactivos de Grignard, empleando cantidades estequiométricas de distintas sales metálicas que se reducían durante el proceso.^{17,18}

Kharasch, empleando fundamentalmente sales de Co en cantidades catalíticas y bromobenceno como reoxidante, obtuvo buenos resultados en dichos procesos de homoacoplamiento.¹⁹ Aunque el bromuro de vinilo no resultó efectivo para dicho propósito, dio lugar a la que posiblemente sea la primera reacción de acoplamiento cruzado catalizada por un metal de transición (**Esquema 2**).²⁰



Esquema 2

⁷ A. Wurtz, *Ann. Chim. Phys.* **1855**, 44, 275-312.

⁸ F. Ullmann, J. Bielecki, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1901**, 34, 2174-2185.

⁹ C. Glaser, *Liebigs Ann.* **1870**, 154, 137-171.

¹⁰ G. Eglinton, A. R. Galbraith, *Chem. & Ind. (London)* **1956**, 737-738.

¹¹ A. S. Hay, *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 3320-3321.

¹² W. Chodkiewicz, *Ann. Chim.* **1957**, 2, 819-869.

¹³ W. Schlenk, J. Holtz, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1917**, 50, 262-274.

¹⁴ V. Grignard, *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.* **1900**, 130, 1322-1324.

¹⁵ F. A. Cotton, *Chem. Rev.* **1955**, 55, 551-594.

¹⁶ R. G. Jones, H. Gilman, *Chem. Rev.* **1954**, 54, 835-890.

¹⁷ G. M. Bennett, E. E. Turner, *J. Chem. Soc.* **1914**, 105, 1057-1062.

¹⁸ H. Gilman, M. Lichtenwalter, *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, 61, 957-959.

¹⁹ M. S. Kharasch, E. K. Fields, *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, 61, 2316-2320.

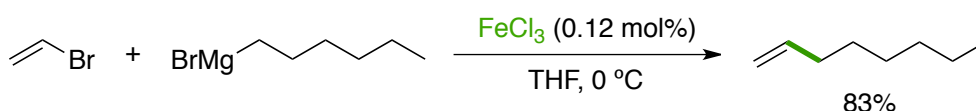
²⁰ M. S. Kharasch, C. F. Fuchs, *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, 65, 504-507.

Los bromuros de alquilo también resultaron inadecuados en reacciones de homoacoplamiento, ya que daban lugar a los productos típicos resultantes de la descomposición en acoplamientos alquílicos, productos de β -eliminación de hidrógeno y deshalogenación por abstracción radicalica de hidrógeno del disolvente etéreo.

Durante la década de los 50 las reacciones de acoplamiento cruzado mostraron importantes limitaciones derivadas del escaso control que se podía ejercer sobre diversos procesos laterales,²¹ tales como el homoacoplamiento del electrófilo o del nucleófilo, la deshalogenación del electrófilo, la β -eliminación de hidrógeno²² y los equilibrios de intercambio metal-halógeno.²³ Igualmente estas reacciones resultaban todavía ineficaces en relación con la baja capacidad para actuar sobre su regioquímica y selectividad.

Algunos de estos obstáculos se superaron gracias la química iniciada por Gilman y basada en el uso de Cu. Los reactivos de Gilman fueron empleados con éxito en reacciones de haluros de alquilo en los acoplamientos llamados de Corey-Posner-Whitesides-House.²⁴ Durante la década de los 60 el empleo de organocupratos se reveló como una herramienta muy útil en síntesis orgánica.²⁵

En 1971 Kochi presenta una serie de trabajos donde muestra la eficacia de diversas sales metálicas solubles como catalizadores en reacciones acoplamientos cruzados. En concreto, sales de Cu(I) y Cu(II) en acoplamientos alquilo-alquilo,²⁶ y sales de Fe(III) en alquilación de haluros de alquenilo (Esquema 3).^{27,28}



Esquema 3

²¹ Kharasch, M. S.; Reinmuth O. *Grignard Reactions of Nonmetallic Substances*; Prentice-Hall: New York, 1954; pp 116-131.

²² G. Wilkinson, *Science* **1974**, 185, 109-112.

²³ [a] C. S. Marvel, F. D. Hager, D. D. Coffman, *J. Am. Chem. Soc.* **1927**, 49, 2323-2328.; [b] C. Prevost, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1931**, 49, 1372-1381.; [c] H. Gilman, W. Langham, A. L. Jacoby, *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, 61, 106-109.

²⁴ E. J. Corey, G. H. Posner, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 3911-3912.

²⁵ [a] *Organocopper Reagents: Substitution, Conjugate Addition, Carbo/Metallo Cupration, and Other Reactions* Bruce H. Lipshutz, Saumitra Sengupta.; [b] *Substitution Reactions Using Organocopper Reagents* Gary H. Posner.

²⁶ [a] M. Tamura, J. K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 1483-1485; [b] M. Tamura, J. K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 1485-1487; [c] M. Tamura, J. K. Kochi, *Synthesis* **1971**, 303-305.

²⁷ [a] M. Tamura, J. K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 1487-1489.; [b] M. Tamura, J. K. Kochi, *J. Organometal. Chem.* **1971**, 31, 289-309.

²⁸ S. M. Neumann, J. K. Kochi, *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 599-606.

También durante los primeros años de la década de los 70 destacan los trabajos del grupo de Yamamoto en química de Ni. En ellos se manifiesta la elevada estabilidad de algunos compuestos de dialquilníquel(II), cuya descomposición por eliminación reductora puede inducirse mediante la coordinación de olefinas, generando Ni(O),²⁹ o el empleo de clorobenceno, generando una nueva especie de Ni(II), Ni(bpy)(Ph)Cl.³⁰ En este último caso se trata de un proceso global que consta de una eliminación reductora a Ni(O) y la subsiguiente adición oxidante del Ph-Cl, lo que evita el homoacoplamiento de arilo, como sucede con Ph-Br y Ph-I.³¹

Como reconocen muchos autores, fue en 1972, con la publicación de los trabajos de Tamao y Kumada³² y de Masse y Corriu,³³ cuando tienen su origen las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metales de transición. Sin embargo, el hecho de que estos autores sean considerados los padres de la química de los acoplamientos cruzados catalizada por metales de transición, no reside únicamente en su aportación al desarrollo de una herramienta útil para la síntesis orgánica.³⁴ En realidad, si uno hecha la vista atrás puede encontrar otros trabajos anteriores de similar relevancia sobre el tema. Además desde la publicación de sus trabajos en 1972, y en apenas 4 años, su eficacia y eficiencia se vieron sobrepasadas ampliamente por el desarrollo de la química de Pd y por el empleo de una gran variedad de agentes de transmetalación distintos a los reactivos de Grignard.

Por tanto y en definitiva, el auténtico valor de sus trabajos parece radicar en un cambio en la forma de afrontar las reacciones de acoplamiento y en la adquisición de una visión global basada, a su vez, en la racionalización de los procesos fundamentales de la química organometálica, la adición oxidante, la eliminación reductora y la transmetalación, que les permitió diseñar un proceso catalítico sencillo y eficaz. Los precedentes en síntesis de reactivos de organoníquel(II), que se obtenían mediante una rápida reacción de haluros de Ni(II) con reactivos de Grignard,³⁵ junto con los estudios de reactividad de especies de diorganoníquel(II) frente a haluros orgánicos del grupo de Yamamoto, permitieron a Tamao y Kumada diseñar un proceso catalítico simple para la formación efectiva de un enlace σ C-C (Esquema 4).

²⁹ [a] T. Yamamoto, A. Yamamoto, S. Ikeda, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 3350-3359.; [b] T. Yamamoto, A. Yamamoto, S. Ikeda, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 3360-3364.

³⁰ M. Uchino, A. Yamamoto, S. Ikeda, *J. Organomet. Chem.* **1970**, 24, C63-C64.

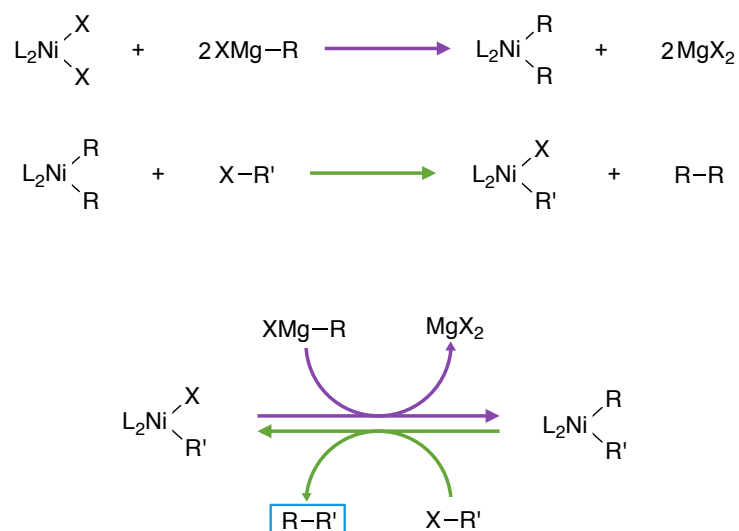
³¹ M. F. Semmelhack, P. M. Helquist, L. D. Jones, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 5908-5903.

³² K. Tamao, K. Sumitani, M. Kumada, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 4374-4376.

³³ R. J. P. Corriu, J. P. Masse, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1972**, 144a-145a.

³⁴ [a] K. Tamao, K. Sumitani, Y. Kiso, M. Zembayashi, A. Fujioka, S. Kodama, I. Nakajima, A. Minato, M. Kumada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1976**, 49, 1958-1969.; [b] M. Kumada, *Pure Appl. Chem.* **1980**, 52, 669-679.

³⁵ R. G. Miller, R. D. Stauffer, D. R. Fahey, and D. R. Parnell, *J. Amer. Chem. Soc.* **1970**, 92, 1511-1521.



Esquema 4

Hasta la publicación de estos trabajos los sistemas más eficientes se basaban únicamente en el empleo de sales metálicas como catalizadores. La posibilidad de emplear compuestos coordinantes, en sistemas catalíticos metal/ligando, será la clave de todo el desarrollo de las reacciones de acoplamiento cruzado.

Además la racionalización de los procesos fundamentales implicados en el transcurso de la reacción será fundamental para el diseño de nuevos sistemas catalíticos. Su propuesta mecanística³² basada en adición oxidante, transmetalación y eliminación reductora es la comúnmente aceptada para la mayoría de los procesos de acoplamiento cruzado, fundamentalmente para aquellos basados en Pd.

A raíz de la publicación de estos trabajos, el desarrollo de las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metales de transición sufrió un crecimiento espectacular. En apenas 10-20 años las posibilidades de aplicación de estas reacciones, en cuanto a tipos de enlaces formados y naturaleza del nucleófilo o del electrófilo empleado, se multiplicaron. En este punto cabe destacar de nuevo que, pese a que las investigaciones sobre otros metales de transición siempre han estado presentes, los sistemas catalíticos basados en Pd y fosfinas, como ligandos, han capitalizado la mayor parte del éxito de estos procesos.

El desarrollo de sistemas catalíticos basados en Pd parece surgir del mismo esquema de racionalización de etapas propuesto por Tamao y Kumada. Por un lado, el rápido intercambio entre el haluro y el resto orgánico del nucleófilo en complejos de Pd(II) era un hecho conocido. Así, el empleo de fosfinas como ligandos y de reactivos de organolitio preferentemente, en lugar de reactivos de Grignard, permitía aislar compuestos de diorganopaladio(II) con restos metilo o

³² K. Tamao, K. Sumitani, M. Kumada, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 4374-4376.

arilo. Dichos compuestos eran moderadamente estables en estado sólido, pero se descomponían en disolución mediante procesos de eliminación reductora, para generar Pd(0). Por otro lado, también se conocía la capacidad de especies de Pd(0) de sufrir procesos de adición oxidante frente a haluros orgánicos (yoduros y bromuros arílicos y cloruros de arilo con grupos electrónattractores).³⁶

Así, a mediados de la década de los 70 varios grupos publicaron, de manera independiente, reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por especies de Pd y empleando fosfinas como ligandos. Murahashi,³⁷ empleando nucleófilos organolíticos, y posteriormente Fauvarque³⁸ e Ishikawa³⁹ desarrollaron la versión de la reacción de Kumada catalizada por Pd. Por aquellas fechas, las reacciones catalizadas por Pd mostraban mayor efectividad y estereoespecificidad en la funcionalización de olefinas en comparación con las catalizadas por especies de Ni.

Negishi y Baba realizaron hallazgos parecidos respecto a la funcionalización de olefinas y la síntesis de dienos conjugados catalizadas por Pd o Ni.⁴⁰ Pero, quizás, su aportación más notable en este sentido consiste en el empleo de nucleófilos de organoaluminio en lugar de reactivos de organolitio u organomagnesio.

Durante esos años también aparecieron trabajos sobre la funcionalización de alquinos terminales. Cassar⁴¹ empleaba acetiluros de Na en reacciones de acoplamiento C(sp²)-C(sp) catalizadas por Pd y Sonogashira⁴² empleaba sales de Cu(I) como cocatalizador en acoplamientos entre alquinos y haluros de arilo o alqueno catalizados por Pd.

Estas investigaciones abrieron las puertas al desarrollo de nuevas reacciones empleando agentes de transmetalación con menor carácter nucleófilo y menor basicidad que los derivados de Li o Mg. Así se pudo solventar uno de los grandes problemas inherentes a las reacciones de tipo Kumada, su incompatibilidad con algunos grupos funcionales.

En 1977 Negishi⁴³ y Fauvarque⁴⁴ emplearon con éxito derivados de zinc, Negishi, en particular, en acoplamientos entre haluros de arilo y haluros de bencil- o

³⁶ [a] G. Calvin, G. E. Coates, *J. Chem. Soc.* **1960**, 2008-2016.; [b] P. Fitton, E. A. Rick, *J. Organometal. Chem.* **1971**, 28, 287-291.; [c] G. W. Parshall, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 86, 2360-2366

³⁷ [a] M. Yamamura, I. Moritani, S.-I. Murahashi, *J. Organomet. Chem.* **1975**, 91, C39-C42.; [b] S.-I. Murahashi, M. Yamamura, K. Yanagisawa, N. Mita, K. Kondo, *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 2408-2417.

³⁸ J. F. Fauvarque, A. Jutand, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1976**, 765-770.

³⁹ A. Sekiya, N. Ishikawa, *J. Organomet. Chem.* **1976**, 118, 349-354.

⁴⁰ [a] E. Negishi, S. Baba, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 596b-597b.; [b] S. Baba, E. Negishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 6729-6731.

⁴¹ L. Cassar, *J. Organomet. Chem.* **1975**, 93, 253-257.

⁴² K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 16, 4467-4470.

⁴³ E. Negishi, A. O. King, N. Okukado, *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 1821-1823.

⁴⁴ J. F. Fauvarque, A. Jutand, *J. Organomet. Chem.* **1977**, 132, C17-C19.

arilzinc y posteriormente alquínzilzincs.⁴⁵ Por otro lado, Fauvarque estudió las arilaciones de reactivos de Reformatsky catalizadas por Pd.

Negishi⁴⁶ y Normant,⁴⁷ con experiencia en metalaciones de especies insaturadas, también llevaron a cabo de manera efectiva acoplamientos cruzados empleando reactivos de Zr y Cu respectivamente.

Stille⁴⁸ desarrolló ampliamente las reacciones de acoplamiento con derivados de Sn, que anteriormente también habían empleado de manera efectiva tanto Kusugi y Migita⁴⁹ como Negishi.⁵⁰ Los nuevos criterios de toxicidad y sostenibilidad, junto con la consolidación de otro tipo de acoplamientos, han producido una clara disminución del empleo este tipo de reacciones. Sin embargo, no hay que olvidar que los acoplamientos de Kosugi-Migita-Stille han supuesto uno de los instrumentos más poderosos dentro del campo de los acoplamientos cruzados. Además, más recientemente, han servido de base para el desarrollo de los acoplamientos C-N de tipo Buchwald-Hartwig.⁵¹

Como respuesta a las nuevas exigencias sobre toxicidad y sostenibilidad anteriormente mencionadas, apareció una de las principales reacciones de acoplamiento utilizadas en la actualidad, el acoplamiento de Suzuki-Miyaura, publicado por primera vez en 1979.⁵² Se trata del primer trabajo metodológico para el acoplamiento cruzado entre alquénilboranos y haluros de alquélino, alquínilo o arilo catalizado por Pd en presencia de cantidades estequiométricas de base.

Por último, merece la pena recordar los trabajos desarrollados por Hiyama y Hatanaka⁵³, sobre acoplamientos catalizados por Pd empleando derivados de Si y cantidades estequiométricas de fluoruros, y los precedentes en química de organopentafluorosilicatos del grupo de Kumada.⁵⁴

⁴⁵ A. O. King, E. Negishi, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 358-360.

⁴⁶ [a] E. Negishi, D. E. Van Horn, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 3168-3170.; [b] Van Horn, E. Negishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2252-2254.

⁴⁷ N. Jabri, A. Alexakis, J. F. Normant, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 959-962.

⁴⁸ [a] D. Milstein, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3636-3638.; [b] D. Milstein, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4981-4991.; [c] D. Milstein, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4992-4998.

⁴⁹ [a] M. Kosugi, K. Sasazawa, Y. Shimizu, T. Migita, *Chem. Lett.* **1977**, *6*, 301-302.; [b] M. Kosugi, Y. Shimizu, T. Migita, *Chem. Lett.* **1977**, *6*, 1423-1424.

⁵⁰ [a] E. Negishi, en: *Aspects of Mechanism and Organometallic Chemistry*, J.H. Brewster, Eds., Plenum, New York, **1978**.; [b] E. Negishi, *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 340-348.

⁵¹ [a] M. Kosugi, M. Kameyama, T. Migita, *Chem. Lett.* **1983**, *12*, 927-928.; [b] F. Paul, J. Patt, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5969-5970.; [c] A. S. Guram, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7901-7902.

⁵² [a] N. Miyaura, K. Yamada, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3437-3440.; [b] N. Miyaura, A. Suzuki, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1979**, 866-867.

⁵³ Y. Hatanaka, T. Hiyama, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 918-920.

⁵⁴ J. Yoshida, K. Tamao, H. Yamamoto, T. Kakui, T. Uchida, M. Kumada, *Organometallics* **1982**, *1*, 542-549.

De esta forma, 16 años después de la aparición de la reacción de Tamao-Kumada-Corriu-Masse con reactivos de Grignard, el empleo de derivados cada vez menos nucleófilos ofrecía una amplia gama de posibilidades (Figura 1).

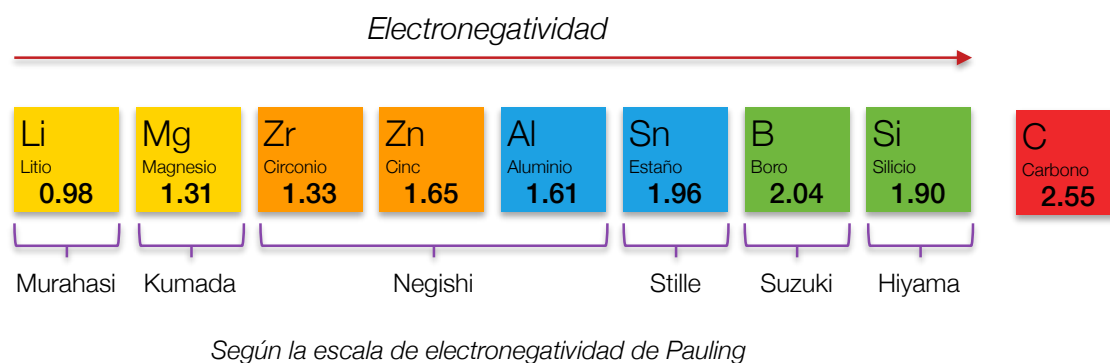


Figura 1

Los nucleófilos organometálicos mencionados hasta este momento han conducido a los resultados más satisfactorios, en términos de accesibilidad y generalidad de aplicación, pero un amplio abanico de otros compuestos, tales como los derivados de Cu, Au, Pb, Bi, Sb, In, Hg y Ge,⁵⁵ también se han empleado con éxito.²

Aunque sin entrar en detalles, puede resultar interesante señalar que estas mismas reacciones de acoplamiento pueden dar acceso a los nucleófilos organometálicos mediante el empleo compuestos con enlaces Sn-Sn, B-B (en acoplamientos de Miyaura) o Si-Si. Así se trata de reacciones de acoplamiento que se realimentan a sí mismas. Una característica poco habitual entre las reacciones de síntesis orgánica.

² J. Hassan, M. Sévignon, C. Gozzi, E. Schulz, M. Lemaire, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359–1469.

⁵⁵ [a] M. Kosugi, T. Tanji, Y. Tanaka, A. Yoshida, K. Fugami, M. Kameyama, T. Migita, *J. Organomet. Chem.* **1996**, *508*, 255–257.; [b] M. Endo, K. Fugami, T. Enokido, H. Sano, M. Kosugi, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1025–1027.

1.2 Tipos de enlaces C-C accesibles por acoplamiento cruzado.

Tanto la amplia gama de nucleófilos disponibles como la necesidad de formar nuevos enlaces C-C más eficientemente, han estimulado el desarrollo de una gran variedad de protocolos que han permitido, atendiendo a la hibridación de los átomos de carbono implicados, formar cualquier combinación de enlaces σ C-C (pág. 25, **Figura 2**).^{1,56}

La síntesis de biarilos, estirenos, alquenos di-, tri-, o tetrasustituídos y la funcionalización de alquinos o de posiciones becílicas y propargílicas por acoplamiento cruzado en procesos catalizados por Pd ha sido una herramienta bien establecida y eficiente también en cuanto a criterios de selectividad y estereocontrol.

Por otro lado, el estudio de diferentes electrófilos ha permitido extender los protocolos, previamente desarrollados para yoduros y bromuros orgánicos, a cloruros y fluoruros. Diversas funciones oxigenadas, como tosilatos, triflatos, éteres o carbonatos, además de compuestos con enlaces C-S, C-CN o C-CO₂H han mostrado excelentes comportamientos en reacciones de acoplamiento.

Las versiones carbonílicas o el uso de cloruros de ácido como electrófilos son una propuesta eficaz para la síntesis de cetonas. Más recientemente, el uso de tioésteres como electrófilos en acoplamientos de Fukuyama o de Liebeskind-Srogl está demostrando su utilidad para el mismo propósito.

A pesar de todos estos avances, la formación de enlaces con restos alquílicos enfrentaba esta metodología a un nuevo reto: evitar los procesos laterales de β -eliminación de hidrógeno que sufrían las especies alquilmetal intermedias. Dicho problema resultaba todavía más acuciante en los casos en que ambas especies reactivas, electrófilo y nucleófilo, eran de naturaleza alquílica.⁵⁷

En este sentido, los metales de la primera serie de transición están demostrando su utilidad frente a los sistemas catalíticos basados en Pd, como resultado de los cambios que introducen en el transcurso y el control de la reacción y, en algunos casos, de la presencia de especies intermedias de naturaleza radicalica.

Es precisamente en este campo donde hemos desplegado el grueso de nuestras investigaciones que se presentan en esta memoria.

¹ *Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions*, F. Diederich, P. J. Stang, Eds., Wiley-VCH: Weinheim, **1998**.

⁵⁶ [a] E. Negishi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6738-6764. [b] *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*, E. Negishi, A. de Meijere, Eds., Wiley-Interscience: New York, **2002**.

⁵⁷ [a] T.-Y. Luh, M.-K. Leung, K.-T. Wong, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3187-3204.; [b] D. J. Cárdenas, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 384-387.; [c] M. R. Netherton, G. C. Fu, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1525-1532.; [d] M. R. Netherton, G. C. Fu, *Top. Organomet. Chem.* **2005**, *14*, 85-108.; [e] A. C. Firsich, M. Beller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 674-688.; [f] J. Tereo, N. Kambe, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1545-1554.; [g] F. Glorius, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8347-8349.; [h] V. B. Phapale, D. J. Cárdenas, *Chem. Rev. Soc.* **2009**, *38*, 1598-1607.; [i] A. Rudolph, M. Lautens, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2656-2670.; [j] R. Jana, T. P. Pathak, M. S. Sigman, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1417-1492.; [k] N. Kambe, T. Iwasaki, J. Terao, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4937-4947.; [l] X. Hu, *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 1867-1886.

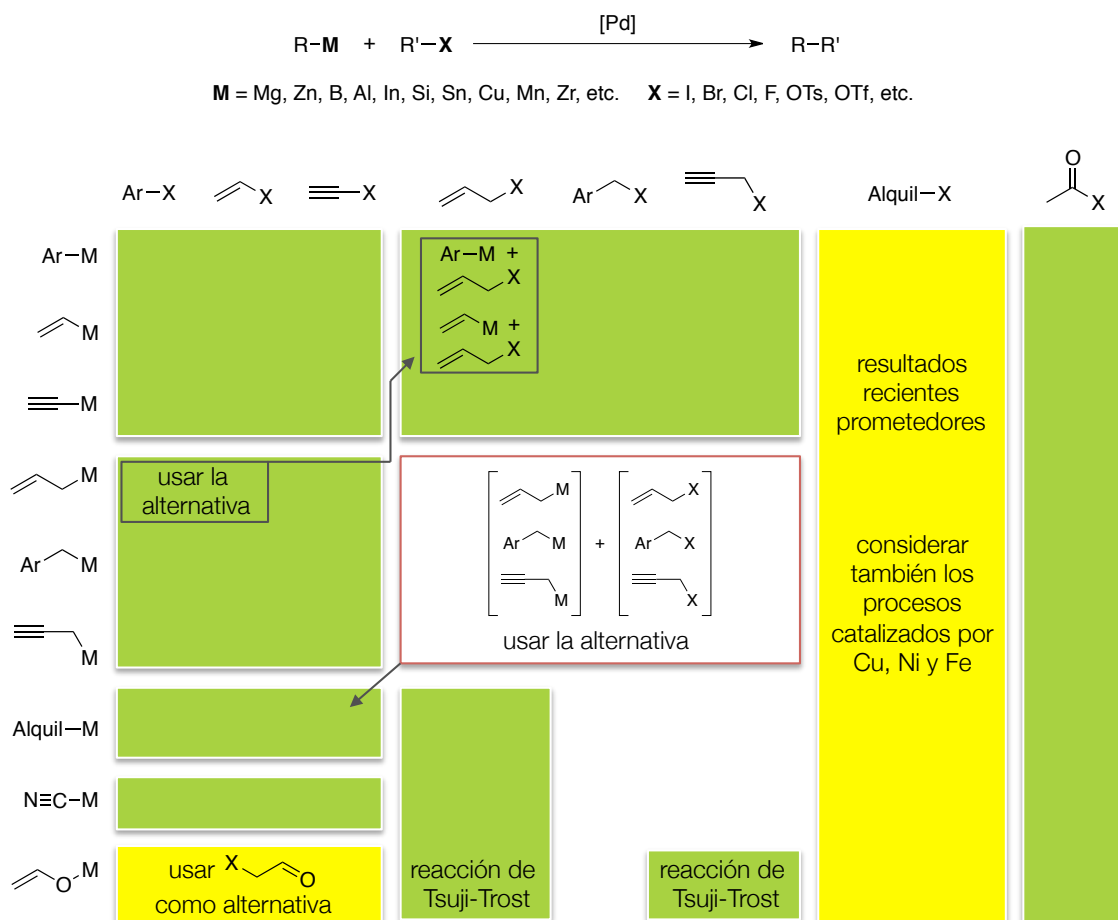


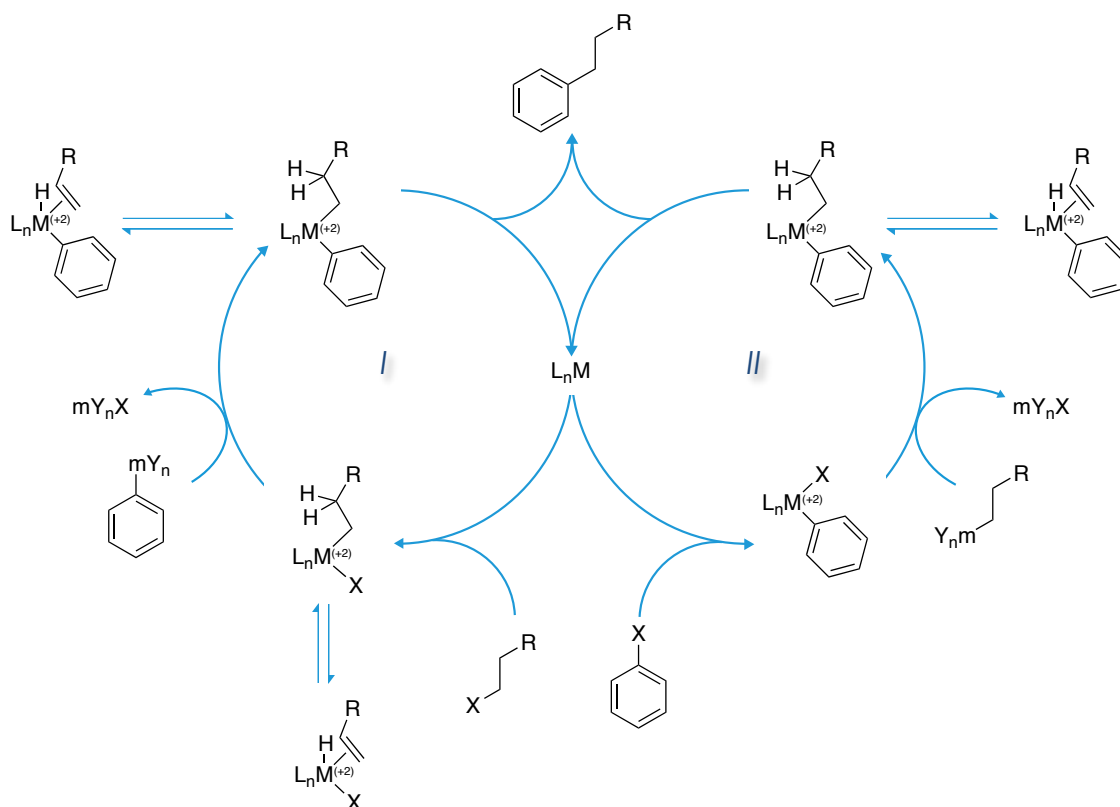
Figura 2

1.3 Formación de enlaces alquilo-arilo.

En lo que respecta a la alquilación de haluros o pseudohaluros orgánicos, el empleo de compuestos de Ni como catalizadores está demostrando un alto grado de competitividad frente al Pd. Además, recientemente están surgiendo nuevas metodologías en esta línea catalizadas por Co, Fe y Cu que están dando muy buenos resultados, fundamentalmente en reacciones de tipo Kumada.

La cantidad de trabajos realizados sobre la formación de un único tipo de enlace en particular, dentro del amplio conjunto de posibilidades que ofrecen las reacciones de acoplamiento (**Figura 2**, pág. 25), resulta nuevamente inabarcable. A continuación se recogerán las estrategias más ampliamente aplicadas y que han proporcionado los resultados más favorables, de un modo general, con la idea de contextualizar y comparar el trabajo que se presenta en esta memoria con sus antecedentes más directos.

Existen dos tipos de aproximaciones en la línea de los acoplamientos cruzados para la alquilación de un resto arílico (**Esquema 5**). Por un lado, el empleo de nucleófilos de arilo frente a electrófilos de naturaleza alquílica (*ciclo I*) y, por otro, la estrategia contraria, el empleo de nucleófilos alquílicos frente a haluros de arilo (*ciclo II*).



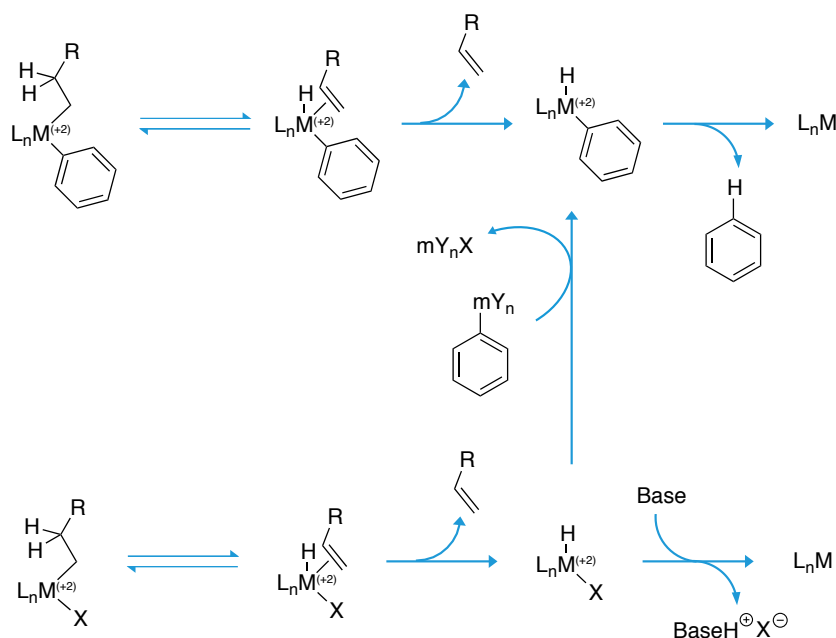
Esquema 5

1.3.1 Reacciones de acoplamiento C(sp³)-C(sp²) con electrófilos alquílicos y nucleófilos arílicos.

Esta reacción (*ciclo I*, **Esquema 5**) transcurre a través de una primera etapa que consiste en la adición oxidante del electrófilo alquílico a la especie catalíticamente activa en bajo estado de oxidación. La velocidad del proceso de adición oxidante suele ser uno de los inconvenientes en este tipo de reacciones, dado que comparativamente es más lenta que en el caso de electrófilos arílicos.⁵⁸

Tras la adición oxidante se forma una especie alquilmetal donde el metal ha aumentado formalmente su estado de oxidación en dos unidades, $L_nM^{(+2)}XR$. Dicha especie es susceptible de sufrir procesos de β -eliminación que entran en competencia con la siguiente etapa, la transmetalación. La transmetalación es un proceso no necesariamente rápido y cuya velocidad disminuye a medida que disminuye el carácter nucleófilo del agente de transmetalación.

Los procesos de β -eliminación en especies alquilmetal, que generan la olefina correspondiente y un hidruro metálico, son ampliamente conocidos y constituyen la etapa final de la reacción de Heck. En presencia de una base o de un nucleófilo se puede regenerar la especie catalíticamente activa lo que impide que dicha olefina se reinserte en el hidruro metálico (**Esquema 6**). De esta manera la acción de este proceso en las reacciones de acoplamiento cruzado conduce a la obtención del producto de eliminación en lugar del esperado producto de acoplamiento.



Esquema 6

⁵⁸ D. J. Cárdenas, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 3018-3020.

Tras la transmetalación y la formación de una especie organometálica con dos restos orgánicos, los procesos de β -eliminación son de nuevo viables. En este caso, a diferencia del caso anterior, entran en competencia con la eliminación reductora. Los procesos de eliminación reductora, por norma general, suelen ser rápidos, sobre todo cuando se forma un enlace σ C-C. No obstante, en determinadas ocasiones la velocidad del proceso de eliminación reductora no es suficiente y es necesario emplear ligandos o aditivos que la fomenten.

En este punto hay que sopesar el beneficio que puede suponer el empleo de ligandos que aceleran la adición oxidante, ligandos muy dadores que estabilizan estados de oxidación más altos por lo que, a su vez, suelen retrasar los procesos de eliminación reductora y de transmetalación.⁵⁹

En resumen y de acuerdo con esta estrategia, las habilidades que debería exhibir un sistema catalítico para facilitar un acoplamiento alquilo-arilo efectivo, serían las siguientes:

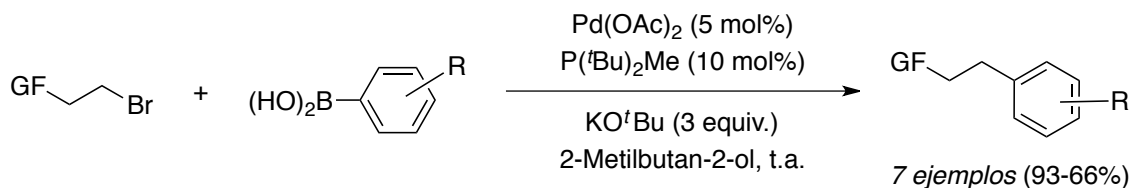
- Favorecer la adición oxidante.
- Minimizar los procesos de β -eliminación.
- Agilizar los procesos de transmetalación.
- Facilitar la eliminación reductora.

1.3.1.1 Reacciones catalizadas por paladio.

El uso del Pd ha sido efectivo para la formación de enlaces $C(sp^2)$ - $C(sp^3)$ a partir de haluros o pseudohaluros orgánicos y nucleófilos organometálicos arílicos de distinta naturaleza. Se puede afirmar, en general, que los ligandos muy dadores y voluminosos, que facilitan la adición oxidante y minimizan la β -eliminación, han producido excelentes resultados. Es el caso de algunas alquifosfinas voluminosas o de ligandos de tipo carbeno derivados de sales de imidazol (NHC). Adicionalmente, se han empleado diversos tipos de aditivos, dependiendo de la naturaleza del nucleófilo, con objeto de acelerar los procesos de transmetalación. El grupo de Fu ha desarrollado diferentes metodologías que implican el uso de fosfinas alquílicas voluminosas. Un ejemplo de ello es el empleo de la di-terc-butilmetilfosfina en reacciones de Suzuki entre bromuros de alquilo primarios y ácidos fenilborónicos en 2-metilpropan-2-ol como disolvente (**Esquema 7**).⁶⁰

⁵⁹ [a] V. Farina, B. Krishnan, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9585-9595.; [b] J. Louie, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11598-11599.; [c] P. Espinet, A. M. Echavarren, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4704-4734.

⁶⁰ J. H. Kirchhoff, M. R. Netherton, I. D. Hills, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13662-13663.

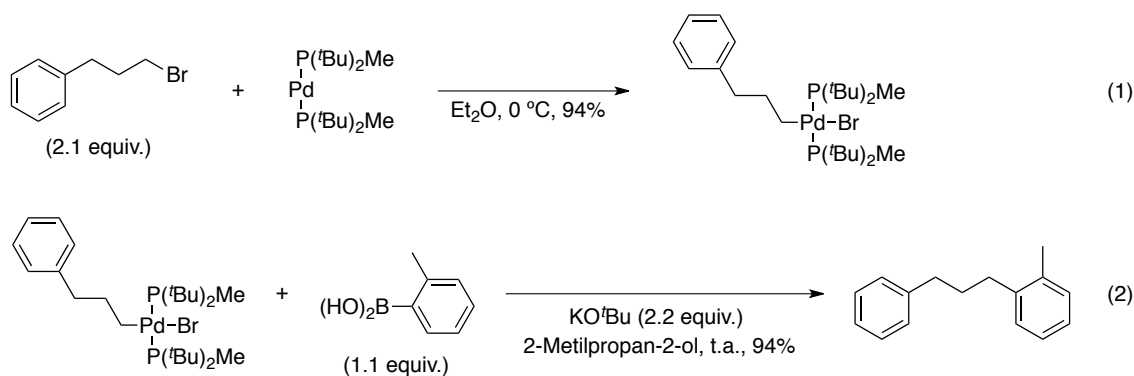


GF = ésteres, amidas, éteres, acetales

R = *p*-SMe, *p*-OMe, *p*-CF₃, *o*-Me

Esquema 7

Los experimentos estequiométricos demuestran el potencial de las trialquilfosfinas para acelerar la adición oxidante y estabilizar los intermedios de alquilpaladio(II) (ecuación 1, **Esquema 8**). La transmetalación, un proceso generalmente lento en reacciones de Suzuki requiere cantidades supraestequiométricas de base, temperaturas más altas y disolventes más polares que los tradicionales en reacciones de acoplamiento (THF o Et₂O) (ecuación 2, **Esquema 8**).



Esquema 8

Los estudios realizados con respecto a la adición oxidante demuestran que se trata de un fenómeno muy dependiente del impedimento estérico en el electrófilo, haciéndose muy lento para haluros de alquilo secundarios.⁶¹

Empleando el mismo tipo de ligando, P(^tBu)₂Me, se pudo aplicar la catálisis con Pd entre electrófilos primarios y arilsilanos en reacciones de Hiyama.⁶² También hay que destacar el trabajo del grupo de Fu en reacciones de Stille entre bromuros de alquilo primarios y arilestannanos, empleando PCy(pirrolidinil)₂ como ligando.⁶³ En ambos casos fue necesario una fuente de iones fluoruro como aditivo, Me₄NF (2.4 equiv.), para facilitar la transmetalación. En resumen, y en lo que respecta a los rendimientos, se puede afirmar que los procedimientos descritos hasta este momento son equiparables.

⁶¹ I. D. Hills, M. R. Netherton, G. C. Fu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 5749-5752.

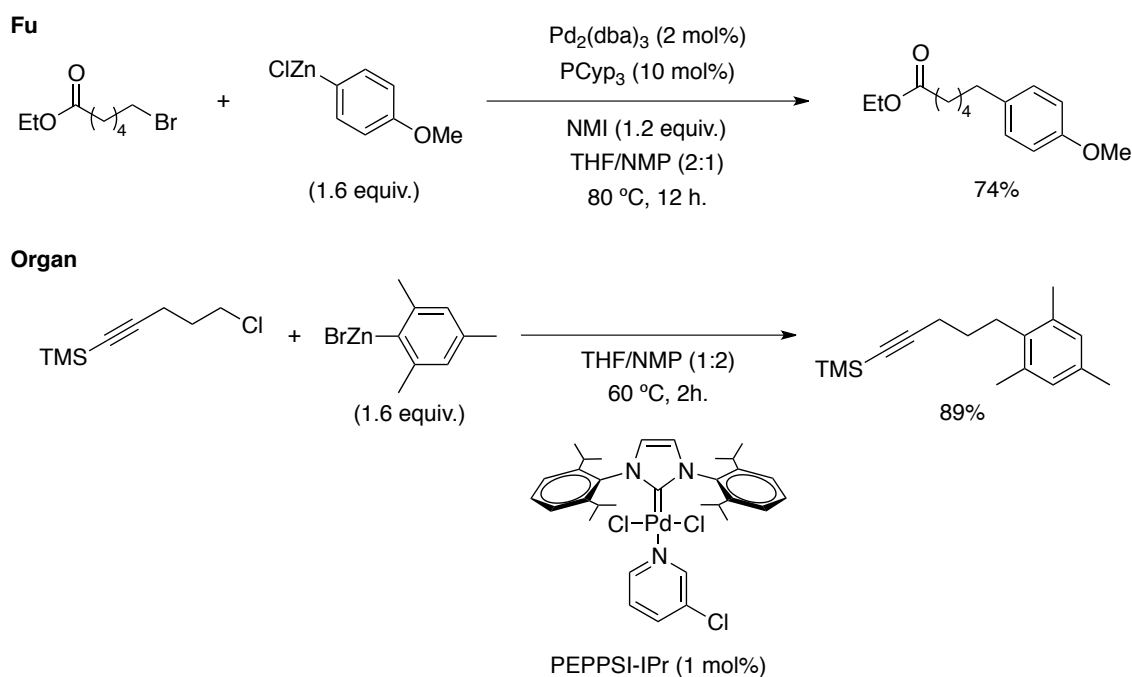
⁶² J.-L. Lee, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 5616-5617.

⁶³ H. Tang, K. Menzel, G. C. Fu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 5079-5082.

Por otro lado, el grupo de Fu empleó triciclopentilfosfina como ligando, *N*-metilimidazol como aditivo y *N*-metilpirrolidona como codisolvente en reacciones de Negishi catalizadas por Pd. En este caso el sistema catalítico resulta muy versátil y compatible con nucleófilos tanto alquílicos como alquénílicos o arílicos y electrófilos halogenados (yoduros, bromuros y cloruros) u oxigenados (tosilatos).⁶⁴

Posteriormente el grupo de Organ ensayó ligandos de tipo NHC, LiBr como aditivo y NMP como codisolvente en reacciones de Negishi para el desarrollo de una metodología que resultó, de nuevo, de amplia aplicación.⁶⁵

Es quizás en los acoplamientos de Negishi para la formación de enlaces C(sp³)-C(sp³), que se discutirán más adelante, donde los trabajos de Fu y Organ tiene mayor relevancia. A continuación se muestran dos de los ejemplos más destacados de ambos trabajos en acoplamientos alquilo-arilo (**Esquema 9**).



Esquema 9

En lo que respecta a las reacciones de Kumada, el Pd también ha sido empleado satisfactoriamente,⁶⁶ pero será en catálisis con Ni, Fe y Co donde este tipo de reacciones tiene mayor interés.

⁶⁴ J. Zhou, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12527-12530.

⁶⁵ M. G. Organ, S. Avola, I. Dubovyk, N. Hadei, E. A. B. Kantchev, C. J. O'Brien, C. Valente, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 4749-4755.

⁶⁶ [a] A. C. Frisch, N. Shaikh, A. Zapf, M. Beller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4056-4059.; [b] L. Ackermann, A. R. Kapdi, C. Schulzke, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2298-2301.

Hasta la fecha los mejores trabajos con sistemas catalíticos basados en Pd han implicado, fundamentalmente, electrófilos primarios. Existen muy pocas excepciones en este sentido, por ejemplo el uso de fosfaadamantanos como ligandos ha permitido obtener rendimientos moderados con bromociclohexano (44%) y arilboranos.⁶⁷ Otros trabajos puntuales describen la reactividad de ciertos electrófilos secundarios, tales como α -bromo sulfoxidos⁶⁸ y α -triflato nitrilos⁶⁹ en reacciones de tipo Suzuki.

1.3.1.2 Reacciones catalizadas por níquel.

En este tipo de acoplamientos con electrófilos alquílicos, el uso de Ni ha supuesto importantes avances. El empleo de algunos sistemas catalíticos basados en Ni se ha podido generalizar al caso de electrófilos secundarios. Además un presumible cambio en el mecanismo, con respecto a las propuestas mecanísticas clásicas, ha permitido realizar procesos estereoconvergentes, obteniéndose buenos excesos enantioméricos a partir de las mezclas racémicas.

Desde el punto de vista mecanístico una de las propuestas que está adquiriendo más fuerza para explicar el transcurso de estos procesos es la que involucra una mecanismo formal tipo Ni(I)/Ni(III) en lugar del tradicional Ni(0)/Ni(II). No obstante, también se han propuesto mecanismos en los que intervienen especies de Ni(II)/Ni(IV) y más recientemente un mecanismo tipo Ni(II)/Ni(III).

Los trabajos más relevantes dentro de los acoplamientos con Ni entre haloalcanos y nucleófilos organometálicos arílicos provienen de los grupos de Fu, Kambe y Hu, que proponen, en cada caso, uno de los mecanismos mencionados anteriormente.

En grupo de Fu ha sido especialmente prolífico en este sentido, con un gran número de trabajos, tanto en reacciones de tipo Suzuki o Negishi como en reacciones de tipo Kumada, Hiyama o Stille. Para llevar a cabo el acoplamiento de electrófilos alquílicos secundarios no activados el grupo de Fu ha optimizado el empleo de catalizadores de Ni con una gran variedad de nucleófilos (Tabla 1), lo que ha conducido a muy buenos rendimientos (de media un 70-80%) y a una elevada compatibilidad con grupos funcionales.⁷⁰

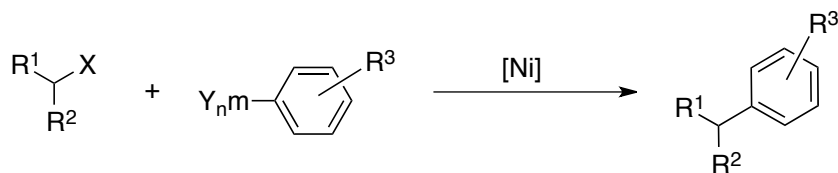
⁶⁷ T. Brenstrum, D. A. Gerristma, G. M. Adjabeng, C. S. Frampton, J. Britten, A. J. Robertson, J. McNulty, A. Capretta, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 7635-7639.

⁶⁸ N. Rodríguez, A. Cuenca, C. R. de Arellano, M. Medio-Simón, Gregorio Asensio, *Org. Lett.* **2003**, 5, 1705-1708.

⁶⁹ A. He, J. R. Falck, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 2524-2525.

⁷⁰ [a] J. Zhou, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 1340-1341.; [b] D. A. Powell, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 7788-7789.; [c] D. A. Powell, T. Maki, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 510-511.; [d] F. González-Bobes, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 5360-5361.; [e] N. A. Strotman, S. Sommer, G. C. Fu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 3556-3558.

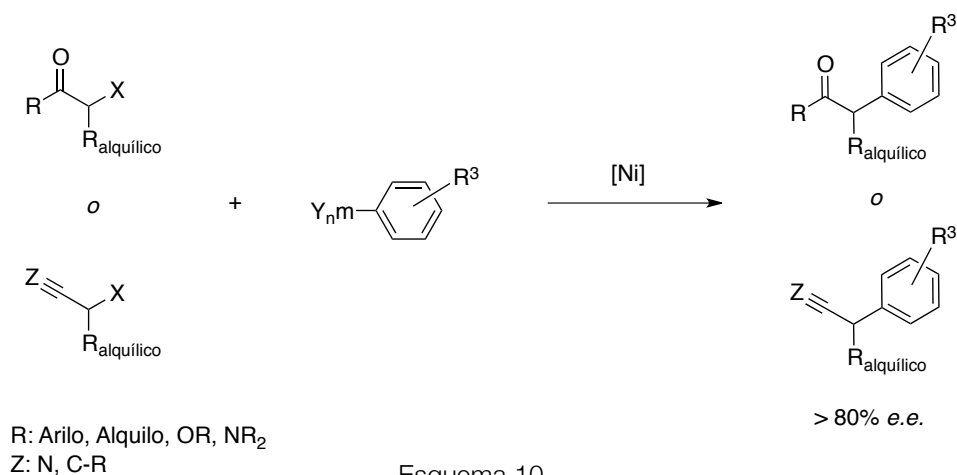
Tabla 1



X	mY _n	Ni	Ligando	Aditivo
Br, I	B(OH) ₂	Ni(cod) ₂	Batofenantrolina	KO ^t Bu
Br, I	SiF ₃	NiBr ₂ ·diglyme	Batofenantrolina	CsF
Br, I	SnCl ₃	NiCl ₂	2-2'-bipiridina	KO ^t Bu
Br	B(OH) ₂	NiI ₂	<i>trans</i> -2-aminociclohexanol	NaHMDS
Cl	B(OH) ₂	NiCl ₂ ·diglyme	Prolinol	KHMDS
Br, I, Cl*	SiF ₃	NiCl ₂ ·diglyme	Norefedrina	CsF

Más recientemente el grupo de Fu ha empleado 4,4'-di-*terc*-butil-2,2'-bipiridina como ligando, un sistema muy eficaz para el acoplamiento de bromuros terciarios en reacciones de tipo Suzuki.⁷¹ Que los mejores resultados se obtengan empleando benceno como disolvente resulta un dato muy revelador que nosotros también hemos observado en el transcurso de nuestras investigaciones.

Por otro lado, el grupo de Fu ha desarrollado una amplia gama de metodologías basadas en Ni para la arilación estereoconvergente de haluros o pseudohaluros alquílicos secundarios activados. De esta forma los sustratos obtenidos con mayores rendimientos son los derivados de haluros en posiciones propargílicas o en posición α a un grupo carbonilo o a un grupo nitrilo (**Esquema 10**).



Esquema 10

⁷¹ S. L. Zultanski, G. C. Fu *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 624-627.

En los procesos estereoconvergentes con sustratos propargílicos los estudios se han centrado en reacciones de tipo Negishi con reactivos de diorganozinc donde los ligandos que mejores resultados han mostrado son los de tipo pybox. Cabe destacar que como electrófilos se han podido utilizar tanto bromuros como carbonatos.⁷² Más recientemente se han podido emplear también α -bromo nitrilos en procesos estereoconvergentes catalizados por Ni/bisoxazolina,⁷³ que suponen una alternativa interesante a las arilaciones estereoespecíficas de α -triflato nitrilos catalizadas por Pd.⁶⁹

Los α -bromoésteres dan lugar a la arilación estereoconvergente empleando norefedrina, (1S,2S)-2-amino-1-fenilpropan-1-ol, como ligando en reacciones de tipo Hiyama.⁷⁴ Asimismo, en reacciones entre α -cloroamidas y arilboranos catalizadas por Ni, el empleo de diaminas quirales ha permitido obtener excelentes excesos enantioméricos.⁷⁵ Esto supone la versión estereocontrolada del trabajo de Lei.⁷⁶ Lei, por otro lado, empleando Ni(PPh₃)₄ desarrolló un sistema muy versátil, compatible con α -haloésteres, amidas y cetonas, donde además podía emplear ácidos fenilborónicos en lugar de los correspondientes boranos.

Por otro lado, para la arilación de cetonas los mejores resultados se han obtenido en reacciones de tipo Negishi,⁷⁷ con yoduros de arilzinc, α -bromo arilcetonas y ligandos tipo pybox. En reacciones de Kumada⁷⁸ se pudieron emplear también cetonas alquílicas gracias a un sistema catalítico, con ligandos tipo bisoxazolina, capaz de producir resultados comparables, tanto en rendimientos como en excesos enantioméricos, a las reacciones de tipo Negishi.

En base a estudios realizados sobre la formación de otro tipo de enlaces C-C, una propuesta mecanística razonable para explicar este proceso podría consistir en una etapa inicial de transmetalación sobre una especie formal de Ni(I). El arilníquel(I) resultante es capaz de romper homolíticamente en enlace carbono-halógeno, generando un radical alquílico intermedio. Dicho radical es plano por lo que supone un intermedio común, independientemente de cual sea la configuración absoluta del sustrato de partida. La coordinación del radical tiene lugar preferentemente por una de las caras del complejo de Ni(II)L*, para generar la especie de diorganoníquel(III). Posteriormente, la eliminación reductora genera el

⁶⁹ T. Brenstrum, D. A. Gerritsma, G. M. Adjabeng, C. S. Frampton, J. Britten, A. J. Robertson, J. McNulty, A. Capretta, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 7635-7639.

⁷² [a] S. W. Smith, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 12645-12647.; [b] A. J. Oelke, J. Sun, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 2966-2969.

⁷³ J. Choi, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 9102-9105.

⁷⁴ X. Dai, N. A. Strotman, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 3302-3303.

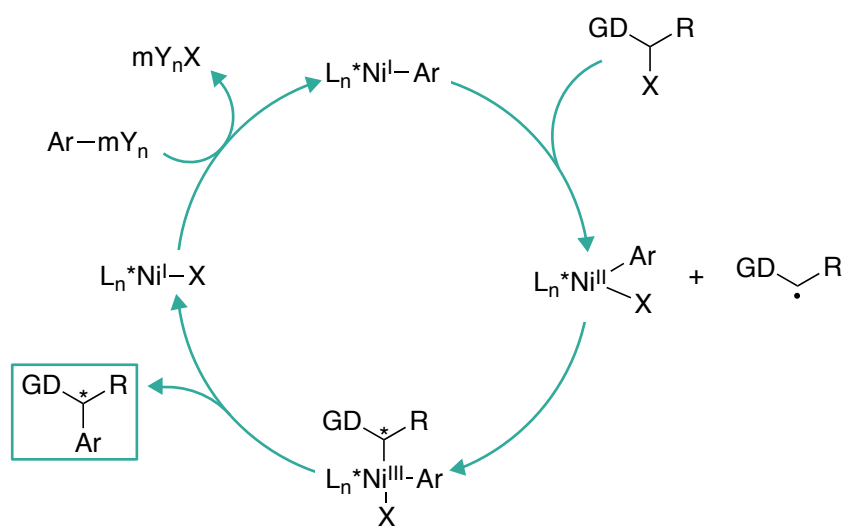
⁷⁵ P. M. Lundin, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 11027-11029.

⁷⁶ C. Liu, C. He, W. Shi, M. Chen, A. Lei, *Org. Lett.* **2007**, 9, 5601-5604.

⁷⁷ P. M. Lundin, J. Esquivias, G. C. Fu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 154-156.

⁷⁸ S. Lou, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 1264-1266.

enlace C-C de manera estereocontrolada y regenera la especie catalíticamente activa (**Esquema 11**).



Esquema 11

Los estudios computacionales de Lin, aunque fueron realizados sobre acoplamientos $C(sp^3)-C(sp^3)$, parecen indicar que la estereoselección de este proceso está, sin embargo, determinada por la etapa de eliminación reductora y no por la coordinación del radical al complejo $Ni(II)L^*$.⁷⁹

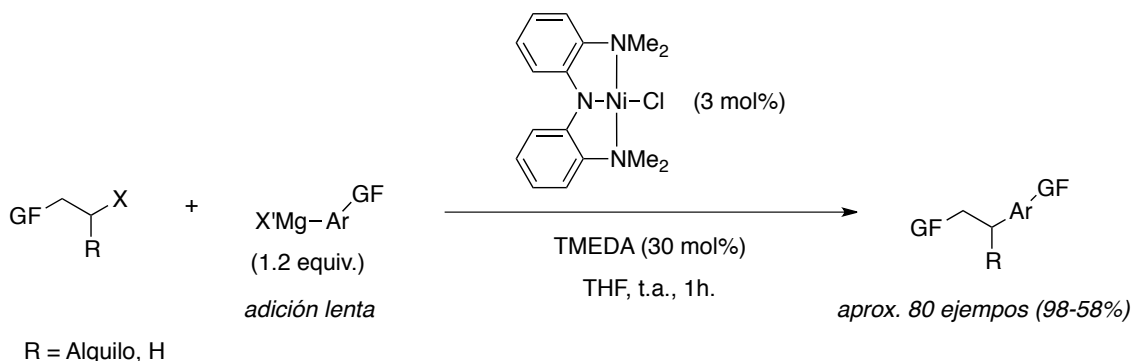
En definitiva, se puede afirmar que el grupo de Fu ha demostrado la viabilidad de procesos de arilación de electrófilos alquílicos no activados (pág. 31) en reacciones tipo Hiyama, Suzuki o Stille catalizadas por Ni. Pero, además, el Ni también ha demostrado una actividad competitiva con respecto al Pd en procesos de tipo Kumada o Negishi. En el reciente auge de este tipo de procesos convergen dos interesantes líneas de investigación: el desarrollo de procesos catalíticos compatibles con un gran número de grupos funcionales en el electrófilo y la preparación de agentes de transmetalación de Mg o Zn funcionalizados.

Con esta filosofía el grupo de Hu⁸⁰ ha desarrollado un método altamente productivo para la arilación de yoduros o bromuros alquílicos con reactivos de Grignard. Dicha metodología ha demostrado, para ambos restos orgánicos, compatibilidad con un gran número de grupos funcionales tradicionalmente inadecuados en reacciones de Kumada.

⁷⁹ X. Lin, J. Sun, Y. Xi, D. Lin, *Organometallics* **2011**, 30, 3284-3292.

⁸⁰ O. Vechorkin, V. Proust, X. Hu, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 9756-9766.

El uso de sistemas catalíticos de Ni muy activos se traduce en reacciones que transcurren a temperaturas suaves (**Esquema 12**). Esto permite conciliar estos procesos con organomagnesianos funcionalizados, preparados por el método de Knochel,⁸¹ que normalmente se descomponen a elevadas temperaturas.



Esquema 12

En lo que se refiere al electrófilo, la reacción transcurre de manera óptima con yoduros y bromuros primarios que contienen grupos funcionales como éteres, acetales, amidas, nitrilos, ésteres e incluso cetonas. Por otro lado, se han empleado nucleófilos de organomagnesio, bien de arilo o de heteroarilo, que contienen funciones ésteres, amidas, nitrilos y grupos CF_3 . Asimismo la reacción muestra una elevada quimioselectividad en presencia de cloruros, tanto en el nucleófilo como en el electrófilo.

El grupo de Hu, inicialmente propone un mecanismo tipo Ni(II)/Ni(IV), en principio razonable pero sin ninguna evidencia que lo soporte. Curiosamente los estudios estequiométricos aportan una información muy valiosa: el exceso de magnesiano provoca la descomposición del complejo de Ni. Es por ello por lo que la reacción debe llevarse a cabo mediante la adición lenta del reactivo de Grignard. Tal como se comentará en el apartado *Discusión de resultados*, este modo de adición ha resultado clave para el éxito de nuestra investigación.

Recientemente los estudios de este mismo grupo sugieren un mecanismo tipo Ni(II)/Ni(III), donde la especie catalíticamente activa de Ni(II) se regenera por comproporción entre dos especies, una de Ni(I) y otra de Ni(III). El ensayo con (bromometil)ciclopropano, cuya apertura precede al acoplamiento, parece sugerir un tipo de adición oxidante con ruptura homolítica del enlace C-Br, similar a los acoplamientos de tipo Ni(I)/Ni(III), y la formación de un radical intermedio.

⁸¹ [a] L. Boymond, M. Rottlander, G. Cahiez, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 1701-1703.; [b] P. Knochel, W. Dohle, N. Gommermann, F. F. Kneisel, F. Kopp, T. Korn, I. Sapountzis, V. A. Vu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 4302-4320.; [c] F. M. Piller, P. Appukkuttan, A. Gavryushin, M. Helm, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 6802-6806.

Para el caso de los haluros secundarios esta metodología da lugar a rendimientos menores. En acoplamientos alquilo-alquilo este problema, relacionado con el uso de haluros alquílicos secundarios, se ha abordado con complejos de Ni modificado (**Figura 3**).⁸²

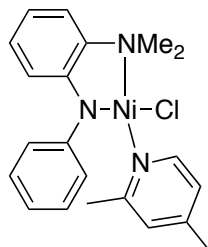


Figura 3

Uno de los datos más interesantes de este trabajo, que trataremos con detalle en el apartado correspondiente a acoplamientos $C(sp^3)-C(sp^3)$ y en la discusión de resultados, tiene que ver con el hecho de que el uso de un sistema catalítico con un ligando bidentado y uno monodentado, en lugar de un único ligando tridentado, tiene importantes repercusiones en el transcurso de la reacción.

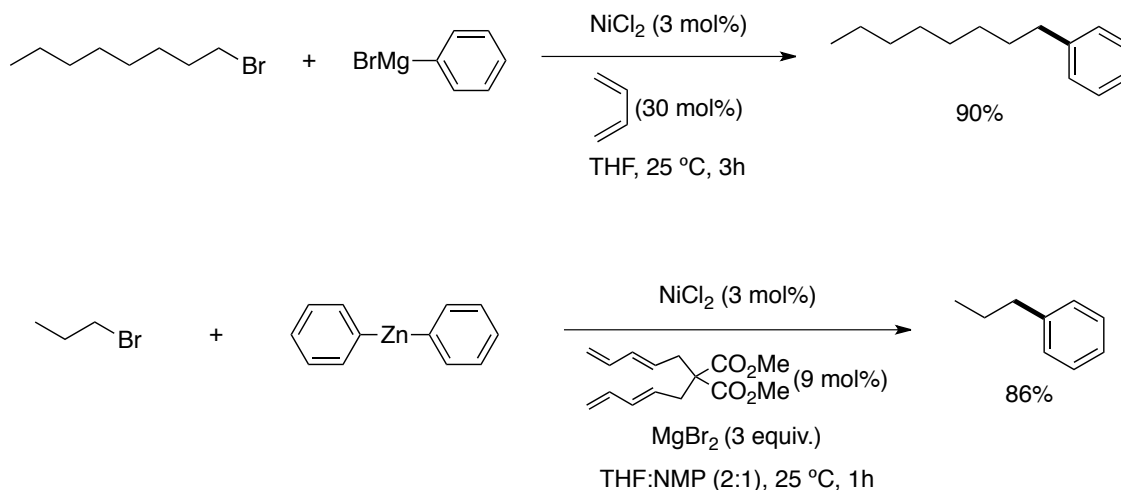
Otra estrategia muy interesante en acoplamientos arilo-alquilo consiste en la introducción de especies insaturadas como aditivos. Se trata de una estrategia ampliamente desarrollada por el grupo de Kambe en catálisis metálica. Quizás si uno analiza este tipo de metodología desde el punto de vista sintético, pierde interés en comparación a las anteriormente mostradas; pero resulta muy atractiva desde el punto de vista conceptual teniendo en cuenta los procesos involucrados en el mecanismo de la reacción. De nuevo sucede que las aportaciones fundamentales en este sentido se han producido en el campo de los acoplamientos $C(sp^3)-C(sp^3)$, sin embargo algunos ejemplos relevantes se enmarcan dentro de este apartado.

Mediante el uso de 1,3-butadieno en cantidades catalíticas (30 mol%) el grupo de Kambe consiguió el acoplamiento, catalizado por $NiCl_2$ (3 mol%), entre el 1-bromooctano y el bromuro de fenilmagnesio con un rendimiento del 90%.⁸³ En reacciones de tipo Negishi, empleando difenilzinc, el uso de 1,3,8,10-tetraenos (9 mol%) resultó efectivo para el acoplamiento con el 1-bromopropano catalizado por $NiCl_2$ (3 mol%) y en presencia de $MgBr_2$ (3 equiv.) (**Esquema 13**).⁸⁴

⁸² P. Ren, O. Vechorkin, K. von Allmen, R. Scopelliti, X. Hu, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 7084-7095.

⁸³ J. Terao, H. Watanabe, A. Ikumi, H. Kuniyasu, N. Kambe, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 4222-4223.

⁸⁴ J. Terao, H. Todo, A. Ikumi, H. Watanabe, A. Ikumi, N. Kambe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 6180-6182.



Esquema 13

El grupo de Kambe propone un mecanismo Ni(II)/Ni(IV), donde la especie catalíticamente activa de Ni(II) resulta de la ciclometalación oxidante entre la especie insaturada y una especie de Ni(0) formada en el medio. En este caso la adición oxidante del haluro o pseudohaluro orgánico a la especie catalíticamente activa parece transcurrir sin ruptura homolítica del enlace carbono-grupo saliente.

El grupo de Knochel ha empleado también especies insaturadas como aditivos, estirenos con grupos electroattractores.⁸⁵ Presumiblemente la actividad de los estirenos puede estar relacionada con su capacidad para fomentar la eliminación reductora en una especie de diorganoníquel, de manera similar a las observaciones en química estequiométrica de Ni del grupo de Yamamoto.²⁹ Así parece que se trata de un mecanismo clásico tipo Ni(0)/Ni(II).

Por último, el empleo de sistemas catalíticos de tipo Fu, Ni/aminoalcoholes o Ni/fenantrolinas, en acoplamiento de tipo Suzuki está dando buenos resultados usando las sales potásicas de trifluoroborato como nucleófilos. El grupo de Molander ha empleado esta estrategia de manera eficaz con haluros alquílicos no activados tanto primarios como secundarios en acoplamientos alquilo-arilo y alquilo-heteroarilo.⁸⁶

²⁹ [a] T. Yamamoto, A. Yamamoto, S. Ikeda, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 3350-3359.; [b] T. Yamamoto, A. Yamamoto, S. Ikeda, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 3360-3364.

⁸⁵ A. E. Jensen, F. Kneisel, P. Knochel, *Org. Synth.* **2002**, 79, 35; *Org. Synth.* **2004**, Coll. Vol. 10, 39.

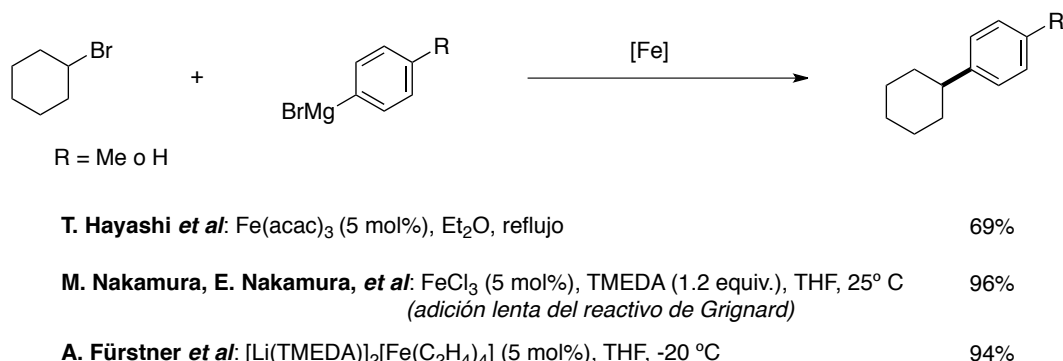
⁸⁶ G. A. Molander, O. A. Argintaru, I. Aron, S. D. Dreher, *Org. Lett.* **2010**, 12, 5783-5785.

1.3.1.3 Reacciones catalizadas por hierro, cobalto o cobre.

El uso de estos metales de transición se ha generalizado durante los últimos años, fundamentalmente en acoplamientos de tipo Kumada.

Con respecto a la arilación de haluros alquílicos, aunque el Fe ha dado lugar a los mejores resultados con reactivos de Grignard, también se pueden encontrar varios trabajos interesantes sobre reacciones de tipo Negishi, con derivados de Zn y Al, y de tipo Suzuki, con sales de derivados de B. Además, algunos sistemas catalíticos basados en Co se han convertido en una alternativa interesante al Pd o al Ni en acoplamientos de tipo Kumada. Por otro lado, el Cu ha permitido desarrollar una metodología muy eficaz para la arilación de haluros o pseudohaluros alquílicos primarios con ésteres de ácidos fenilborónicos.

Los principales estudios sobre acoplamientos cruzados catalizados por especies de Fe, empleando reactivos de organomagnesio, recuerdan mucho a los trabajos descritos por Kochi^{27,28} en el sentido de que se basaban únicamente en el uso de sales solubles de Fe. Ya desde el principio se observan muy buenos resultados con haluros alquílicos no activados, tanto primarios como secundarios. En el siguiente esquema (**Esquema 14**) se muestra una comparativa de estos trabajos con respecto a las especies empleadas como precatalizador.



Esquema 14

T. Hayashi⁸⁷ empleó únicamente Fe(acac)₃ como catalizador. Su sistema catalítico requería temperaturas más elevadas (reflujo de Et₂O), lo que lo hacía potencialmente incompatible con la presencia de algunos grupos funcionales.

²⁷[a] M. Tamura, J. K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 1487-1489.; [b] M. Tamura, J. K. Kochi, *J. Organometal. Chem.* **1971**, 31, 289-309.

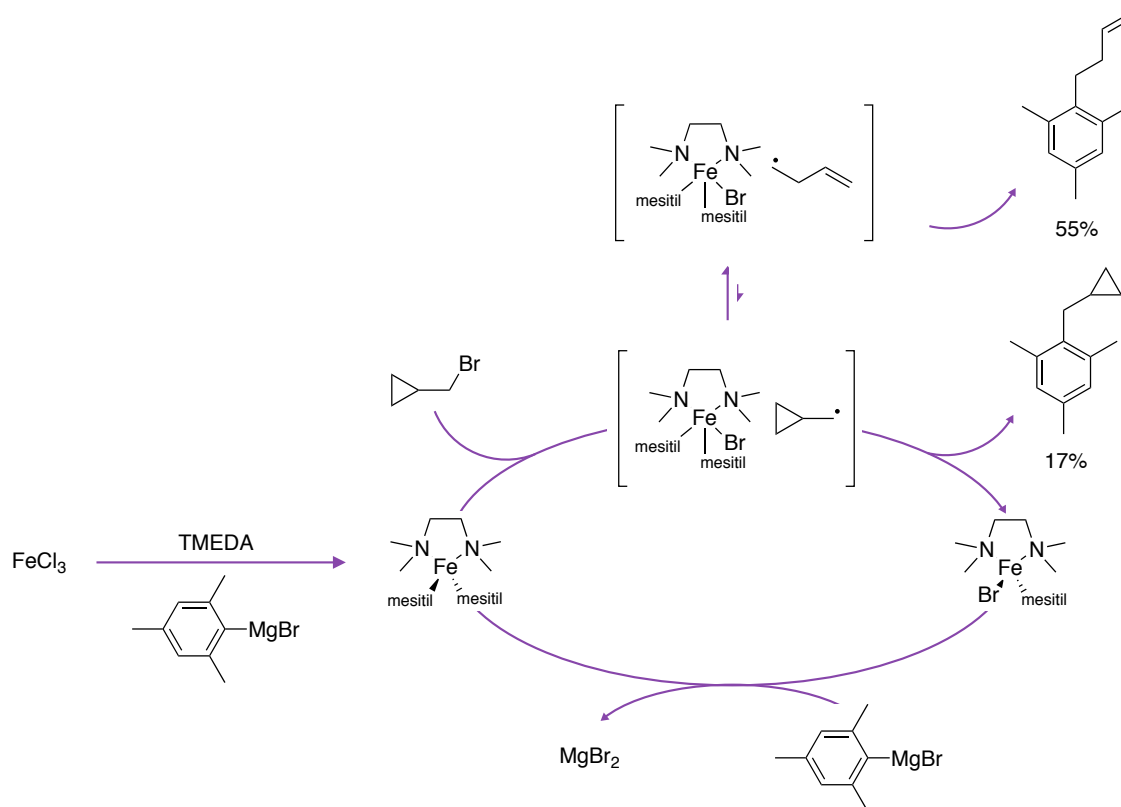
²⁸S. M. Neumann, J. K. Kochi, *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 599-606.

⁸⁷T. Nagano, T. Hayashi, *Org. Lett.* **2004**, 6, 1297-1299.

Por el contrario, los sistemas catalíticos tanto de M. Nakamura y E. Nakamura⁸⁸ como de Füstner⁸⁹ permitían llevar a cabo la reacción a temperaturas menores, mostrando muy buen comportamiento en presencia de grupos ésteres. Los precatalizadores, introducidos por Füstner, con Fe en bajo estado de oxidación permitían, además, la compatibilidad con nitrilos, cetonas y grupos epoxido.

Ambos trabajos sugerían que la reacción podía transcurrir mediante una adición oxidante de tipo radicalico. En este sentido, en el caso de Füstner podía observarse, bajo las condiciones de reacción, la formación del producto de acoplamiento en forma racémica a partir del (*R*)-2-bromooctano. Además, con un sustrato convenientemente funcionalizado se obtenía el producto de la reacción en cascada de ciclación-acoplamiento. En el caso de M. Nakamura y E. Nakamura, con independencia de la configuración del sustrato de partida, 1-bromo-4-(*tert*-butil)ciclohexano, la convergencia del producto resultante a una misma mezcla de estereoisómeros, 1-(4-(*tert*-butil)ciclohexil)-4-metoxibenceno (*trans*:*cis* = 96:4), sugiere la existencia de un intermedio plano común.

Los estudios llevados a cabo por M. Nakamura y Nagashima les permitieron proponer un mecanismo de tipo Fe(II)/Fe(III) (Esquema 15).⁹⁰



Esquema 15

⁸⁸ M. Nakamura, K. Matsui, S. Ito, E. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 3686-3687.

⁸⁹ R. Martin, A. Füstner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 3955-3957.

⁹⁰ D. Noda, Y. Sunada, T. Hatakeyama, M. Nakamura, H. Nagashima, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 6078-6079.

Los estudios estequiométricos sugerían una especie catalíticamente activa de Fe(II) donde la TMEDA actuaba como ligando. Además, el empleo de relojes radicálicos, como sustratos de la reacción, apuntaban a una etapa de adición oxidante con ruptura homolítica del enlace carbono-halógeno. Dichos experimentos sugerían, además, la formación de intermedios radicálicos con un tiempo de vida muy corto.

La etapa de coordinación del radical alquilo generado con la especie de Fe(III) es quizás la más controvertida. ¿Se produce la coordinación del radical generando un intermedio de Fe(IV) o por el contrario la formación del enlace C-C sucede por ataque del radical a uno de los restos orgánicos de la especie de Fe(III)? No obstante o en cualquier caso, la necesaria adición lenta del magnesiano es un hecho que está de acuerdo con un mecanismo donde la especie de Fe no se encuentre en bajos estados de oxidación.

Por otro lado, el grupo de Füstner sugiere la posibilidad que en algún punto del mecanismo de la reacción esté involucrada una especie de Fe en estado de oxidación formal -2. Una especie isoelectrónica a las tradicionales especies d^{10} de Pd(0) o Ni(0), que o bien podría tratarse de la especie catalíticamente activa o ser la precursora de la misma y que en el mecanismo operasen ciclos catalíticos Fe(I)/Fe(III) o Fe(0)/Fe(II).⁹¹

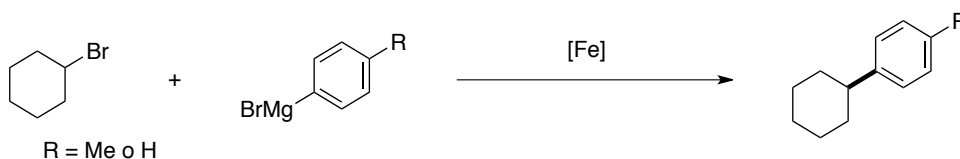
A pesar de las diferentes propuestas mecanísticas, lo que resulta indudable es el valor de la pareja Fe-Mg como una herramienta sintética de gran utilidad. Por esto, varios grupos han realizado interesantes aportaciones al uso de compuestos coordinantes, como ligandos, o de complejos definidos de Fe, como catalizadores, en este tipo de procesos.

En cuanto al empleo de aminas, quizás el trabajo más destacado sea el del grupo de Bedford.⁹² Bedford evaluó el comportamiento de diferentes tipos de aminas en cantidades catalíticas obteniendo muy buenos rendimientos con FeCl₃ y sin necesidad de adición lenta del reactivo de Grignard (**Tabla 2**). Se evitaba así la necesidad de usar TMEDA en cantidades estequiométricas, propuesta de M. Nakamura y E. Nakamura, o de los precatalizadores complejos de Füstner. En lo que respecta a la compatibilidad con grupos funcionales, el trabajo muestra enormes similitudes con el desarrollado por Hayashi, basado exclusivamente en Fe(acac)₃.

⁹¹ A. Füstner, R. Martin, H. Krause, G. Seidel, R. Goddard, C. W. Lehman, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 8773-8786.

⁹² R. B. Bedford, D. W. Bruce, R. M. Frost, M. Hird, *Chem. Commun.* **2005**, 4161-4163.

Tabla 2



Entrada	Autores	[Fe]	Ligando/aditivo	Disolvente	T (°C)	Rdto. (%)
1	M. Nakamura, E. Nakamura <i>et al</i>	FeCl ₃ (5 mol%)	TMEDA (1.2 equiv.)	THF	0 °C	96 ^[a]
2	A. Fürstner <i>et al</i>	[Li(TMEDA)] ₂ [Fe(C ₂ H ₄) ₄] (5 mol%)	-----	THF	-20 °C	94
3	R. B. Bedford <i>et al</i>	FeCl ₃ (10 mol%)	TMEDA (10 mol%)	Et ₂ O	35 °C	90
4	M. Nakamura, E. Nakamura <i>et al</i>	FeCl ₃ (5 mol%)	PPh ₃ (10 mol%)	THF	0 °C	6 ^[a]
5	R. B. Bedford <i>et al</i>	FeCl ₃ (5 mol%)	PPh ₃ (20 mol%)	Et ₂ O	35 °C	72
6		FeCl ₃ (5 mol%)	P(OC ₆ H ₃ -2,4'-tBu ₂) ₃ (10 mol%)	Et ₂ O	35 °C	88
7		FeCl ₃ (5 mol%)	Si ^t Bu-HCl ^[b] (10 mol%)	Et ₂ O	35 °C	97

[a] En condiciones de adición lenta del reactivo de Grignard. [b] Cloruro de 1,3-di-*tert*-butilimidazolinio.

Aunque desde el punto de vista sintético, los resultados de los trabajos de Bedford puedan parecer a primera vista poco relevantes, la posibilidad de emplear compuestos coordinantes como ligandos en este tipo de procesos tiene una notable importancia desde el punto de vista conceptual.

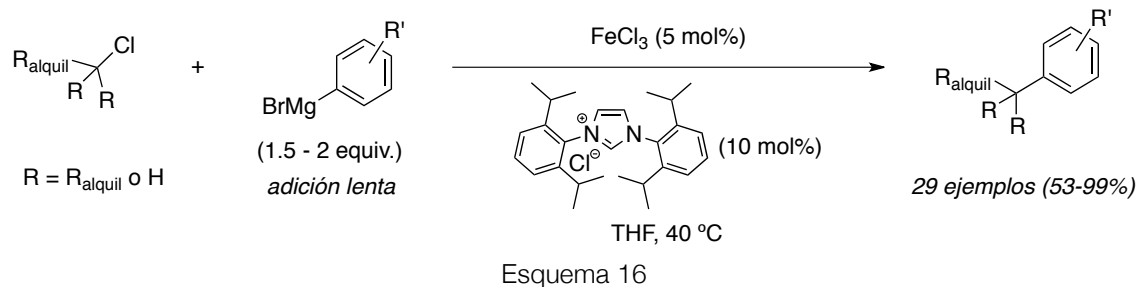
Los resultados satisfactorios obtenidos con ligandos de tipo fosfina (entradas 5 y 6), ineficaces en las condiciones de M. Nakamura y E. Nakamura (entrada 4), parecen sugerir que ambos procesos pueden operar mediante mecanismos diferentes.⁹³

Los ligandos de tipo NHC también están presentando comportamientos muy favorables, fundamentalmente en la activación de cloruros alquílicos tanto primarios como secundarios o terciarios, aunque también en la activación de fluoruros alquílicos primarios.⁹⁴

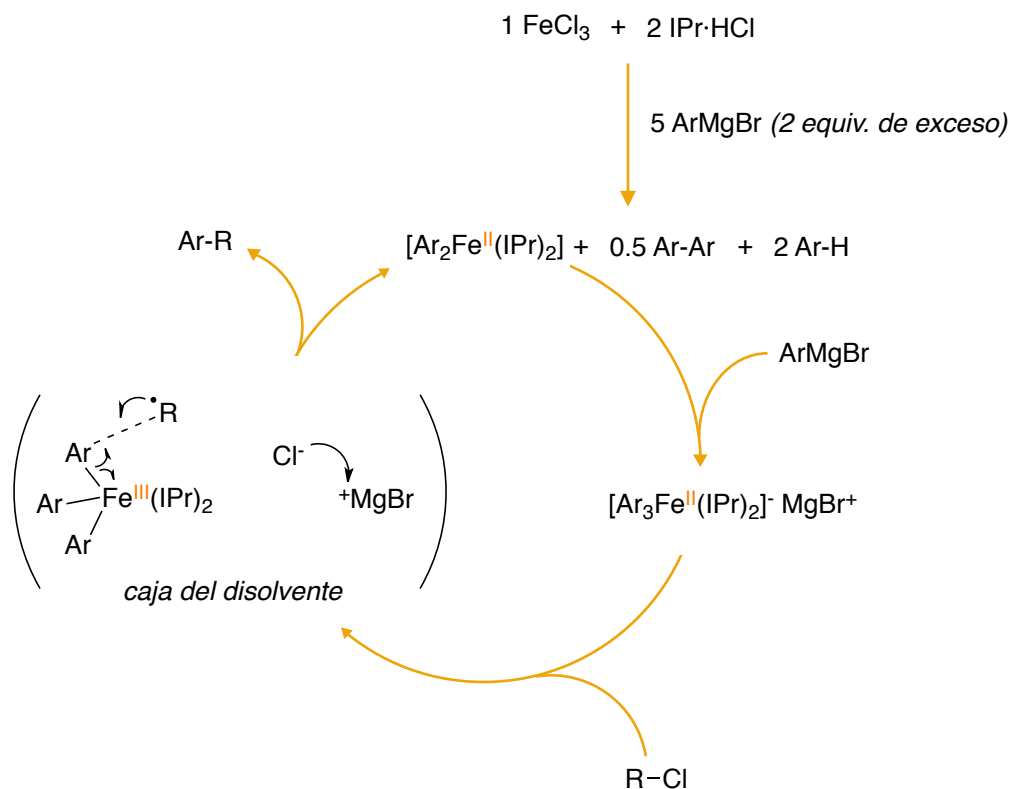
Hay que destacar en este sentido el trabajo del grupo de M. Nakamura en activación de cloruros de alquílicos, empleando ligandos NHC y mediante la adición lenta del magnesiano (**Esquema 16**). Aunque los requerimientos de funcionalidad en los sustratos limitan su aplicación sintética, su aportación a la activación de cloruros alquílicos en catálisis con hierro resulta conceptualmente muy interesante.

⁹³ R. B. Bedford, M. Betham, D. W. Bruce, A. A. Danopoulos, R. M. Frost, M. Hird, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1104-1110.

⁹⁴ [a] S. K. Ghorai, M. Ji, T. Hatakeyama, M. Nakamura, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1066-1069.; [b] Z. Mo, Q. Zhang, L. Deng, *Organometallic* **2012**, *31*, 6518-6521.; [c] K. Bica, P. Gaertner, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 733-735.

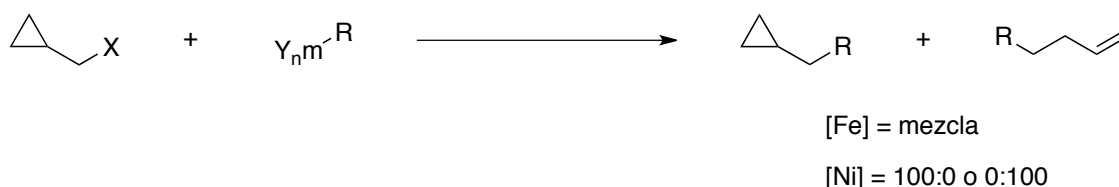


La propuesta mecanística en este caso no difiere mucho de la anterior (pág. 39) salvo que, para explicar la formación del nuevo enlace C-C, propone el colapso cruzado de dos radicales dentro de la caja de disolvente (Esquema 17)



En este trabajo, el dato que quizás resulta más significativo es la observación de un periodo de inducción de la actividad reductora del reactivo de Grignard. Así pues, se precisa un exceso de bromuro de arilmagnesio, aunque ello no supone una reducción adicional de la especie de Fe, tal como confirma la proporción observada de producto oxidado de homoacoplamiento del magnesiano (Ar-Ar).

A pesar de las variadas propuestas mecanísticas, la mayoría de los trabajos realizados concuerdan en aceptar el hecho de que muy probablemente tenga lugar una adición oxidante por ruptura homolítica del enlace carbono-halogeno. En los trabajos donde se emplea (halometil)ciclopropano siempre se observa la apertura del anillo en la totalidad o en una fracción del sustrato (**Esquema 18**). Esto, además, difiere de las observaciones que habitualmente se desprenden del empleo de Ni con el que, por norma general, se obtiene exclusivamente solo uno de los dos productos.



Esquema 18

En este tipo de reacciones de acoplamiento de reactivos de Grignard catalizadas por Fe, el grupo de Kozak ha conseguido compatibilidad con funciones ésteres en bromuros alquílicos primarios empleando ligandos amino-bis(fenolato).⁹⁵ Mientras, empleando Fe(acac)₃ y NMP como codisolvente, el grupo de Vogel ha observado buenos comportamientos con respecto a la presencia de dialquilcetonas cíclicas e impedidas en acoplamientos desulfonilativos.⁹⁶

Hasta la fecha, sin embargo, ningún trabajo ha demostrado una mayor eficiencia, en cuanto a su compatibilidad con grupos funcionales, que los trabajos iniciales de M. Nakamura y E. Nakamura y, sobre todo, que los de Füstner. Además, en ninguno de los trabajos presentados se ha descrito el empleo con éxito de derivados de Mg funcionalizados de tipo Knochel. Esta es una de las principales razones por la que recientemente la catálisis con Fe, en arilación de haluros o pseudohaluros orgánicos, se está extendiendo al empleo de otros agentes de transmetalación diferentes a los reactivos de Grignard.

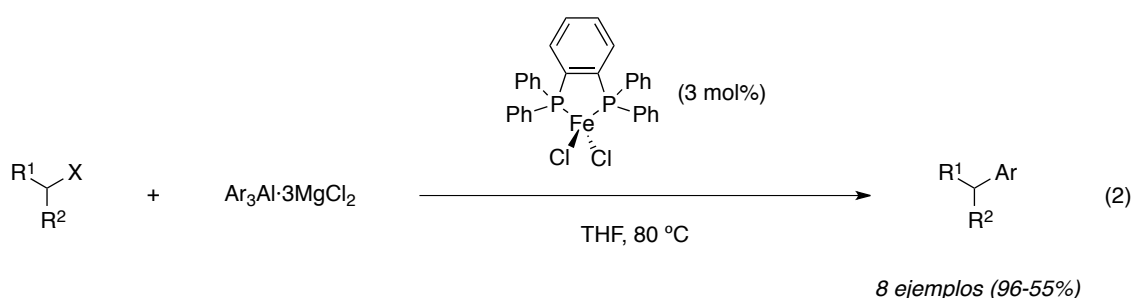
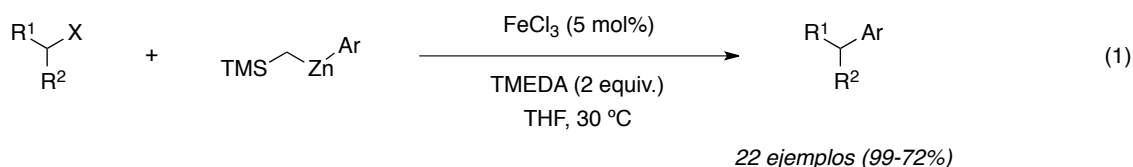
El grupo de M. Nakamura está realizando las principales aportaciones en lo que respecta al empleo de otros nucleófilos organometálicos arílicos, frente a electrófilos alquílicos no activados. En el caso de electrófilos bencílicos o arílicos cabe destacar los trabajos de Bedford donde se emplean difosfinas como ligandos.⁹⁷

⁹⁵ X. Qians, L. N. Dawe, C. M. Kozak, *Dalton Trans.* **2011**, 40, 933-943.

⁹⁶ C. M. R. Volla, P. Vogel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 1305-1307.

⁹⁷ [a] C. J. Adams, R. B. Bedford, E. Carter, N. J. Gower, M. F. Haddow, J. N. Harvey, M. Huwe, M. A. Cartes, S. M. Mansell, C. Mendoza, D. M. Murphy, E. C. Neeve, J. Nunn, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 10333-10336.; [b] R. B. Bedford, M. A. Hall, G. R. Hodges, M. Huwe, M. C. Wilkinson, *Chem. Commun.* **2009**, 6430-6432.; [c] R. B. Bedford, M. Huwe, M. C. Wilkinson, *Chem. Commun.* **2009**, 600-602

En relación a las reacciones de tipo Negishi, el grupo de M. Nakamura ha empleado satisfactoriamente derivados arílicos tanto de Zn^{98,99} como de Al.¹⁰⁰ Básicamente, las estrategias aplicadas han sido o bien similares a la reacción de tipo Kumada, empleando TMEDA como aditivo (ecuación 1, **Esquema 19**), o bien utilizando ligandos fosfina tipo Bedford (ecuación 2, **Esquema 19**). En este caso el sistema catalítico ha resultado compatible con diversas funcionalizaciones, como por ejemplo ésteres o nitrilos, en ambos restos.



Esquema 19

En el caso particular de las reacciones de tipo Negishi empleando derivados de Al, la reacción se muestra compatible con funcione éster. Además, el empleo de MgCl₂ como aditivo resulta muy revelador. Se trata de sales capaces de alterar los equilibrios de Shlenck y formar aluminatos, que se proponen como el verdadero agente de transmetalación.

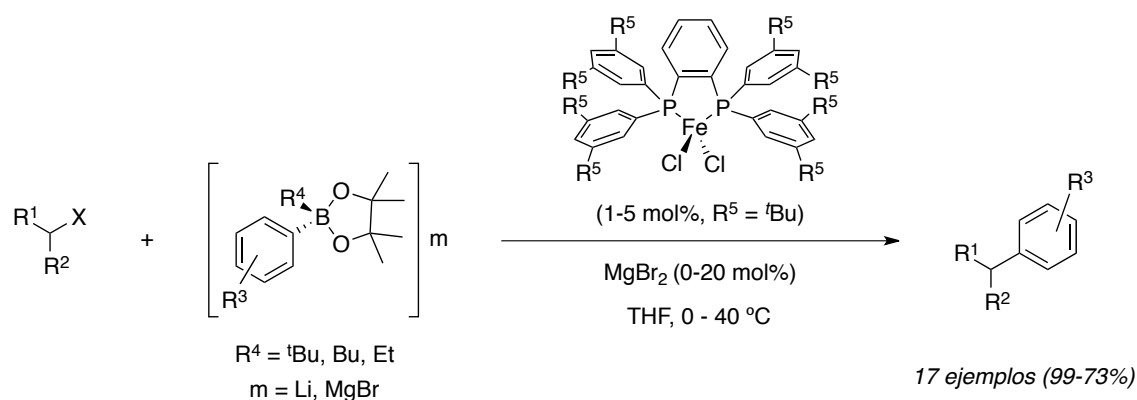
De otra parte, el uso de los ligandos fosfina está provocando un extraordinario impacto en reacciones de tipo Suzuki.¹⁰¹ En este caso se precisa la formación de un *ato* como especie transmetalante. Así, la activación del nucleófilo requiere el uso de reactivos de Grignard o compuestos litiados, a pesar de lo cual, la reacción muestra una gran compatibilidad con los grupos funcionales en el electrófilo, tales como ésteres, nitrilos y cetonas, electrófilos y nucleófilos funcionalizados (**Esquema 20**).

⁹⁸ M. Nakamura, S. Ito, K. Matsuo, E. Nakamura, *Synlett* **2005**, 11, 1794-1798

⁹⁹ a) S. Ito, Y. Fujiwara, E. Nakamura, M. Nakamura, *Org. Lett.* **2009**, 11, 4306-4309.; [b] T. Hatekeyama, Y. Kondo, Y. Fujiwara, H. Takaya, S. Ito, E. Nakamura, M. Nakamura, *Chem. Commun.* **2009**, 1216-1218

¹⁰⁰ [a] S. Kawamura, T. Kawabata, K. Ishizuka, M. Nakamura, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 9376-9378.; [b] S. Kawamura, K. Ishizuka, H. Takaya, M. Nakamura, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 6054-6056.

¹⁰¹ T. Hatakeyama, T. Hashimoto, Y. Kondo, Y. Fujiwara, H. Seike, H. Takaya, Y. Tamada, T. Ono, M. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 10674-10676.



Esquema 20

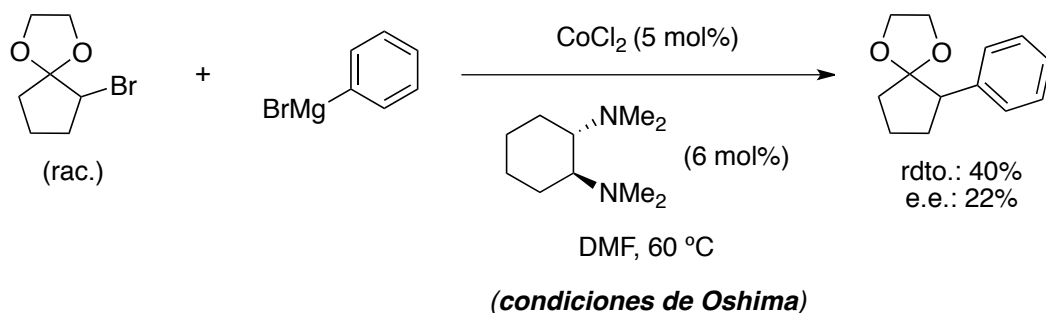
En lo que respecta a los mecanismos de reacción de estos procesos, el grupo de Nakamura mantiene en su propuesta un sistema catalítico Fe(II)/Fe(III), donde el radical generado en la etapa de adición oxidante forma el nuevo enlace C-C sin coordinarse previamente a la especie metálica (pág. 42). En los casos donde se han empleado relojes radicálicos, como (halometil)ciclopropanos, se ha observado que la totalidad del sustrato sufre la apertura del ciclo, es decir se observa un aumento del tiempo de vida del radical generado con respecto a los acoplamientos de tipo Kumada.

Este tipo de reacciones aún se encuentran limitadas por inconvenientes tales como la necesidad de usar un exceso de TMEDA o nucleófilos activados (diorganozincs o aluminatos, zincatos y boratos). No obstante, los procesos desarrollados ya muestran elevada compatibilidad con grupos funcionales y un potencial sintético muy prometedor.

Por último y para acabar de mostrar el potencial de los metales de la primera serie de transición en este tipo de acoplamientos, destacaremos dos interesantes ejemplos de reacciones de tipo Kumada catalizadas por Co y de tipo Suzuki catalizadas por Cu.

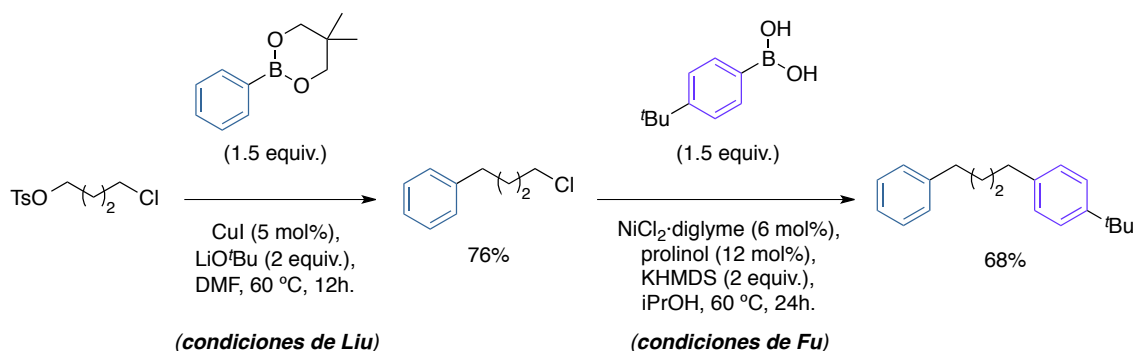
El grupo de Oshima ha puesto a punto una metodología altamente eficaz para el acoplamiento entre haluros de alquilo y bromuros de arilmagnesio, catalizado por Co y empleando diaminas como ligandos.¹⁰² La química del Co presenta ciertos aspectos comunes con la química del Ni y del Fe, en particular en lo que respecta a la naturaleza radicalica del transcurso de las reacciones. Aunque con rendimientos bajos y excesos enantioméricos claramente limitados, el empleo de diaminas quirales abre las puertas al desarrollo de la química estereoconvergente del Co (Esquema 21).

¹⁰² H. Ohmiya, H. Yorimitsu, K. Oshima, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 1886-1889.



Esquema 21

En química de Cu el grupo de Liu ha desarrollado un sistema catalítico para la arilación de haluros o pseudohaluros primarios, empleado ésteres de ácidos fenilborónicos.¹⁰³ Los primeros estudios sugieren que la reacción transcurre sin ruptura homolítica del enlace carbono-grupo saliente, teniendo lugar un proceso de adición oxidante de tipo sustitución nucleófila. Los experimentos confirman que la reactividad respecto del grupo saliente concuerda con esta hipótesis, quedando el orden de reactividad de la siguiente manera: $\text{I} > \text{Br} > \text{OTs} \gg \text{Cl}$. Se trata pues de un sistema catalítico complementario a la química radicalica del Ni (comentada anteriormente). El grupo de Liu ha aplicado elegantemente ambas estrategias para la diarilación selectiva de un resto alquílico (**Esquema 22**).



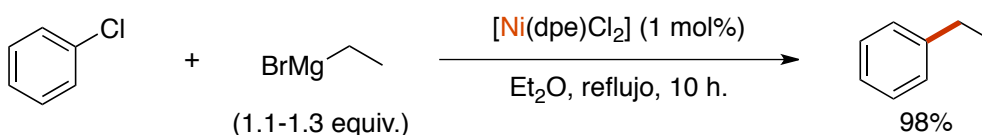
Esquema 22

¹⁰³ C.-T. Yang, Z.-Q. Zhang, Y.-C. Liu, L. Liu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 3904-3907.

1.3.2 Reacciones de acoplamiento C(sp³)-C(sp²) con electrófilos arílicos y nucleófilos alquílicos.

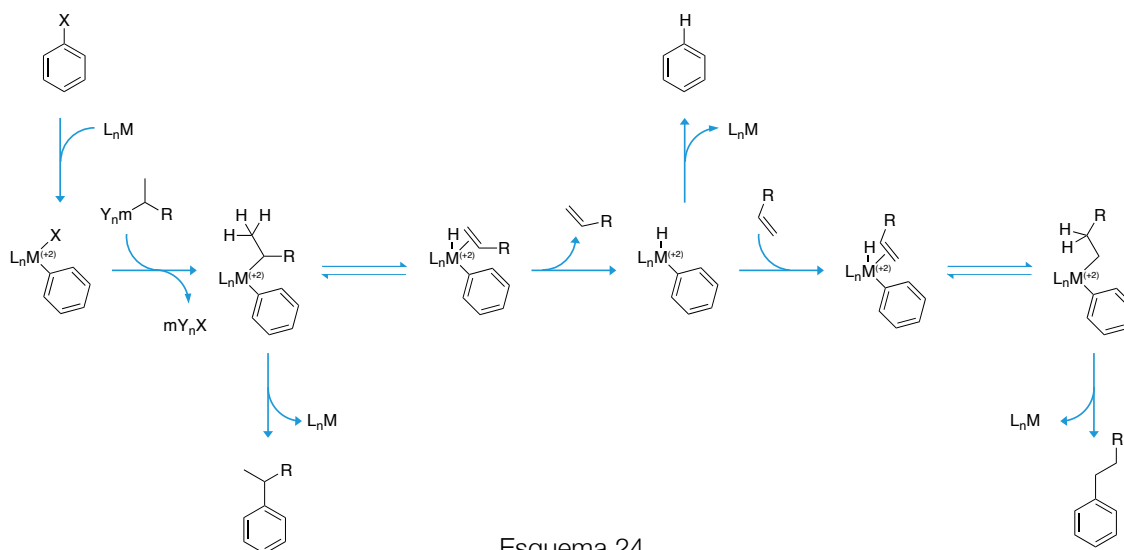
Considerando de nuevo el mecanismo general para la formación de un enlace C(sp³)-C(sp²) con un resto arílico, la estrategia de emplear un nucleófilo alquílico frente a haluros de arilo (ciclo II, **Esquema 6**, pág. 27) resulta una alternativa muy atractiva frente a la expuesta en el apartado anterior. Esta opción presenta dos ventajas evidentes, por un lado, los procesos de β-eliminación solo entran en competencia con la eliminación reductora y, por el otro, la adición oxidante se ve favorecida con el empleo de electrófilos arílicos en lugar de alquílicos.

Un ejemplo de la eficacia de esta aproximación es el primer trabajo desarrollado por el grupo de Kumada, una catálisis metálica eficiente para el acoplamiento entre bromuro de etilmagnesio y clorobenceno (**Esquema 23**).³²



Esquema 23

El empleo de nucleófilos alquílicos secundarios de Mg reveló que la formación del hidruro metálico, en competencia con la eliminación reductora, resultaba un fenómeno crucial en el transcurso de la reacción y responsable de la obtención de los productos de isomerización o de deshalogenación del electrófilo, por eliminación reductora C-H (**Esquema 24**). Aunque la inserción de la olefina, en lugar de su descoordinación, resulta con frecuencia efectiva para conseguir el objetivo principal, el acoplamiento cruzado, puede generar mezclas indeseadas de isómeros en el caso de nucleófilos alquílicos secundarios.

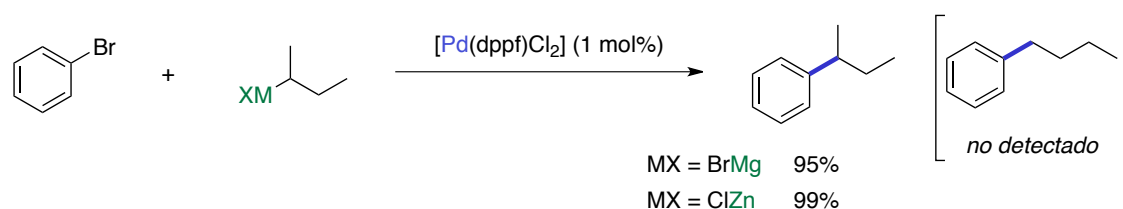


Esquema 24

³² K. Tamao, K. Sumitani, M. Kumada, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 4374-4376.

Curiosamente, estos problemas se pueden controlar mediante la elección correcta del ligando en la especie catalíticamente activa. Así, ya desde los primeros ensayos, Tamao y Kumada obtuvieron muy buenos resultados empleando [1,3-bis(difenilfosfino)propano]níquel(II) como catalizador en acoplamientos de tipo *iso*-propilo-arilo.¹⁰⁴ En dicho trabajo se ponía claramente de manifiesto cómo la elección del ligando resultaba primordial en el control de la proporción en que se obtenían los posibles productos de reacción.

El grupo de Hayashi obtuvo resultados realmente extraordinarios en acoplamientos de Kumada y Negishi empleando el complejo dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II). La reacción entre el bromobenceno y el cloruro de sec-butilmagnesio o sec-butilzinc conducía al producto de acoplamiento con un rendimiento excelente (evaluado por GC) y un regiocontrol total en favor de la posición secundaria (**Esquema 25**).¹⁰⁵



Esquema 25

En este punto merece la pena detenerse en considerar un aspecto fundamental a tener en cuenta a la hora de optimizar los acoplamientos que nos ocupan en este apartado: la conveniencia de minimizar los procesos de β -eliminación. Esta minimización permitiría por un lado, lograr un acoplamiento más efectivo, ya que la disociación de la olefina resultante de este proceso no tendría lugar, y, por otro, y con relación al uso de nucleófilos secundarios o terciarios, evitaría la formación de isómeros no deseados, dado que la orientación en la inserción de la olefina formada suele estar determinada por factores estéricos, dando lugar a la formación del isómero menos impedido (tipo anti-Markovnikov). Así, la elección acertada de ligandos y aditivos ha permitido emplear satisfactoriamente la catálisis metálica con este fin. Los ligandos que minimizan los procesos de β -eliminación o ligandos y aditivos que favorecen la eliminación reductora, evitando los procesos competitivos, han sido la clave para el desarrollo de este tipo de procesos.

Debido que parte de nuestra investigación se encuentra enmarcada en esta área, a continuación se recogerán los trabajos más sobresalientes que se han desarrollado en función de las diferentes estrategias empleadas.

¹⁰⁴ K. Tamao, Y. Kiso, K. Sumitani, M. Kumada, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 9268-9269.

¹⁰⁵ T. Hayashi, M. Konishi, Y. Kobori, M. Kumada, T. Higuchi, K. Hirotsuf, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 158-163.

1.3.2.1 Reacciones catalizadas por paladio.

Ya desde el trabajo de Hayashi, el Pd ha demostrado un enorme potencial en este tipo de acoplamientos cruzados y, por norma general, las fosfinas se han comportado como ligandos adecuados con este metal.

Como se ha comentado comentando durante la introducción, las reacciones de Kumada y Stille han perdido cierto peso como objeto de nuevas investigaciones, considerando criterios tales como la compatibilidad con grupos funcionales y la baja toxicidad de los reactivos empleados. Son las reacciones de Suzuki y Negishi las que recientemente han centrado la atención de la comunidad científica en la catálisis con Pd.

En cuanto a la alquilación de restos arílicos empleando reactivos de B en procesos catalizados por Pd ya se encuentran ejemplos en la bibliografía desde, prácticamente, el comienzo de las reacciones de Suzuki. En 1986 el grupo de Suzuki consiguió el acoplamiento con yoduros de arilo,¹⁰⁶ empleando *B*-octil-9-BBN y el mismo complejo de Pd usado por Hayashi en reacciones de Kumada o Negishi. A pesar de que el empleo de estos derivados de boro es eficaz, uno de los objetivos dentro de las reacciones de Suzuki ha sido su sustitución por ácidos alquilborónicos o derivados que presentan mayor estabilidad.^{57]}

De nuevo en 1989, el grupo de Suzuki publicó un trabajo metodológico en esta línea.¹⁰⁷ Bien es cierto que el empleo de ésteres de ácidos borónicos primarios resultó eficaz, pero el principal inconveniente radicaba en la necesidad de usar bases de Tl, en lugar de NaOH como en el caso de los boranos. El empleo TlOH o Tl₂CO₃, extremadamente tóxicos, restaba aplicabilidad al método.

No obstante, ya desde estos trabajos iniciales, se descubrió el potencial de la trifenilfosfina y sobre todo del 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno como ligando en este tipo de reacciones, debido, presumiblemente, al gran ángulo de mordida que fomenta la disposición *cis* y favorece la eliminación reductora.¹⁰⁸

En 2001 el grupo de Falck desarrolló una metodología que evitaba el uso de sales de Tl, empleando cantidades supraestequiométricas de óxido de plata en presencia de ácidos borónicos (ecuación 1, **Esquema 26**),¹⁰⁹ o bien formando *in situ* los boratos de los ésteres de ácidos alquilborónicos con *sec*-butillitio (ecuación 2, **Esquema 26**).¹¹⁰ En este último caso resulta interesante subrayar una

⁵⁷ [J] R. Jana, T. P. Pathak, M. S. Sigman, *Chem. Rev.* **2011**, 111, 1417-1492.

¹⁰⁶ N. Miyaura, T. Ishiyama, M. Ishikawa, A. Suzuki, *Tetrahedron Letters* **1986**, 27, 6369-6372.

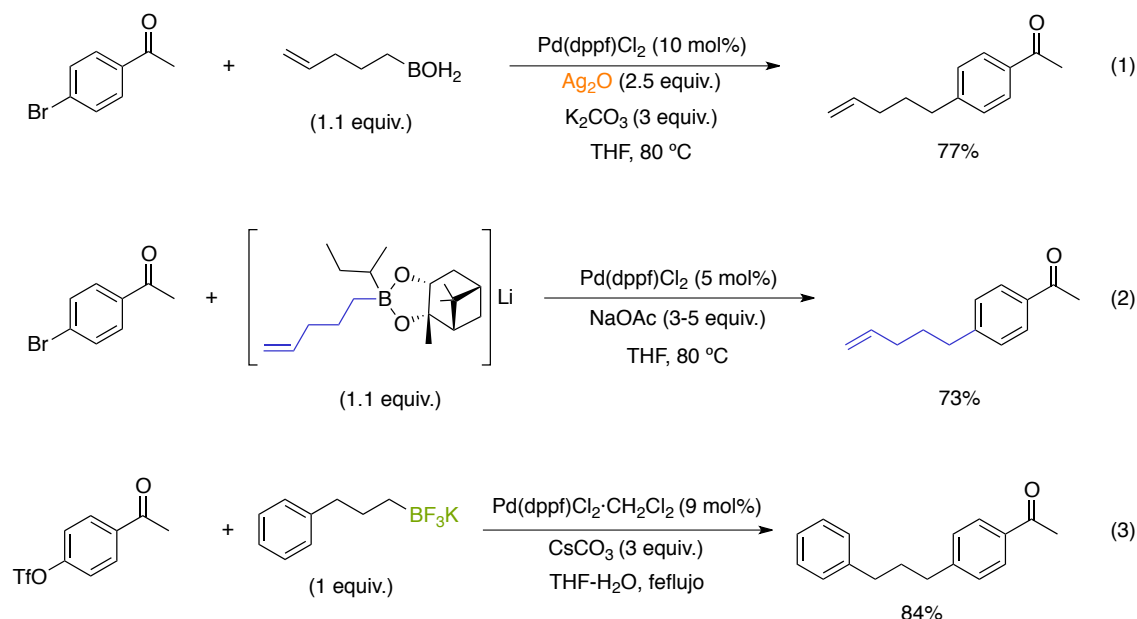
¹⁰⁷ M. Sato, N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Lett.* **1989**, 18, 1405-1408.

¹⁰⁸ S. R. Chemler, D. Trauner, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 4544-4568.

¹⁰⁹ G. Zou, Y. K. Reddy, J. R. Falck, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 7213-7215.

¹¹⁰ G. Zou, J. R. Falck, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 5817-5819.

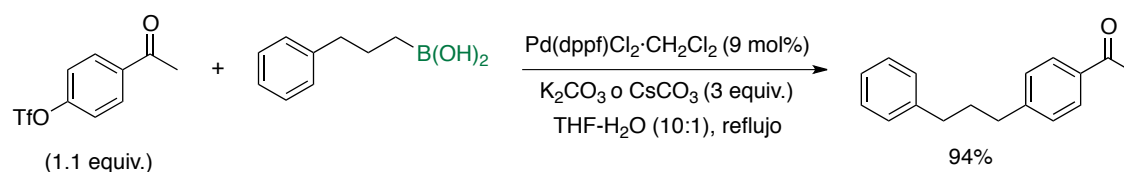
peculiaridad de este tipo de reacciones: el radical sec-butilo no se acopla en las condiciones de reacción.



Esquema 26

Ese mismo año el grupo de Molander describió una metodología donde se empleaban sales potásicas de trifluoroborato como nucleófilos (ecuación 3, **Esquema 26**).¹¹¹ En su trabajo observa que el empleo del correspondiente ácido borónico o éster de bispinacol también es efectivo aunque conduce a rendimientos ligeramente inferiores. Una hipótesis es que las sales de trifluorobotaro se pueden hidrolizar en las condiciones de reacción para generar el correspondiente ácido borónico y que los iones fluoruro liberados favorezcan el proceso de transmetalación.

En 2002, Molander y colaboradores desarrollaron una metodología que permitía emplear ácidos borónicos sin más aditivos que la base correspondiente (**Esquema 27**).¹¹²



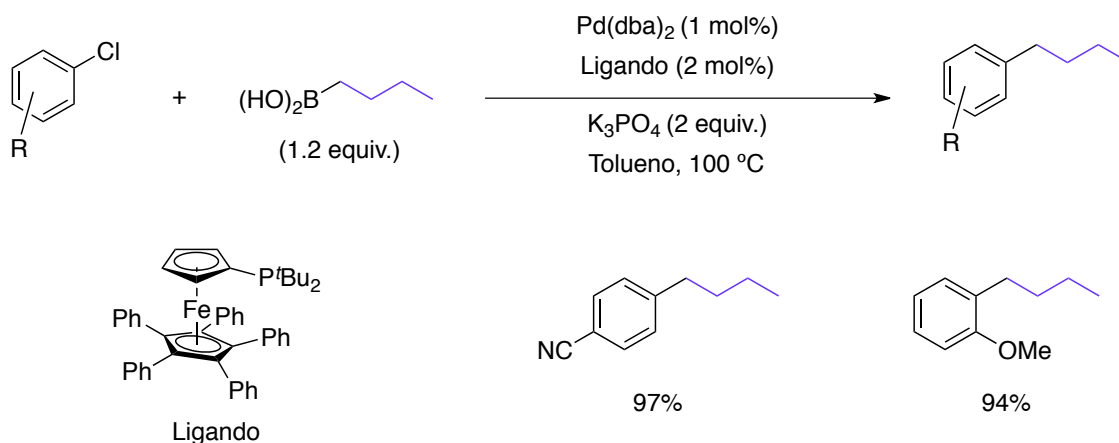
Esquema 27

Sin embargo, los trabajos del grupo de Molander solo incluían derivados de arilo con grupos electroattractores como electrófilos. Por ello, el grupo de Hartwig enfocó su investigación sobre un procedimiento que permitía emplear cloruros, tanto con grupos electroattractores como electrón dadores, mediante el uso de

¹¹¹ G. A. Molander, T. Ito, *Org. Lett.* **2001**, 3, 393-396.

¹¹² G. A. Molander, C.-S. Yun, *Tetrahedron* **2002**, 58, 1465-1470.

un ligando de tipo fosfina alquílica con un resto ferroceno muy voluminoso (**Esquema 28**).¹¹³ En este caso el uso de ácidos alquilborónicos secundarios producía bajos rendimientos y la isomerización del resto alquílico. El grupo de Chan y Kwong obtuvo resultados comparables empleando un ligando de tipo fosfina similar aunque con los tres sustituyentes arílicos.¹¹⁴



Esquema 28

Por último, en lo que respecta al empleo de ácidos alquilborónicos, cabe destacar los trabajos de Doucet y Santelli, donde se empleaba Tedicyp, (ciclopentano-1,2,3,4-tetrailtetrakis(metilen))tetrakis(difenilfosfina), en un protocolo muy general y con bajas cargas catalíticas,¹¹⁵ y los trabajos de Nájera y colaboradores, empleando complejos metalacíclicos de Pd o con ligandos dipiridilmetano con H_2O como disolvente (**Figura 4**).¹¹⁶

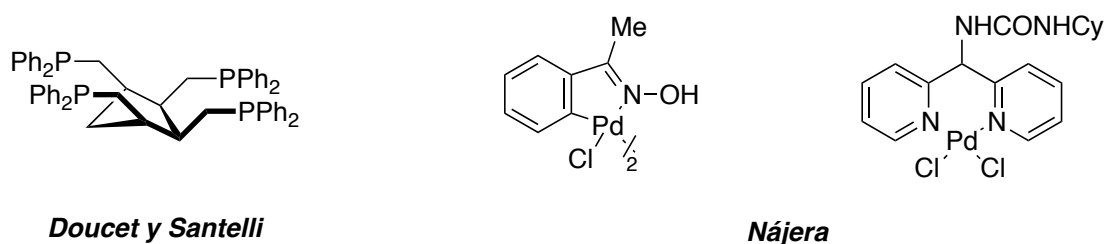


Figura 4

Los ésteres derivados de ácidos alquilborónicos han dado lugar, por norma general, a malos resultados en la alquilación de restos arílicos. Por el contrario, las sales potásicas de alquiltrifluoroboratos han demostrado claramente su utilidad. En este sentido, el grupo de Molander se ha convertido en el máximo exponente

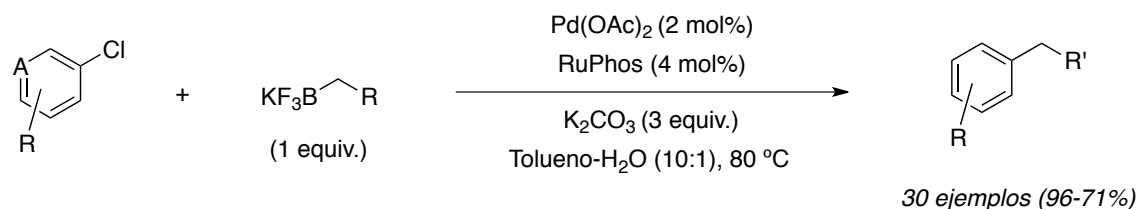
¹¹³ N. Kataoka, Q. Shelby, J. P. Stambuli, J. F. Hartwig, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 5553-5566.

¹¹⁴ F. Y. Kwong, K. S. Chan, C. H. Yeung, A. S. C. Chan, *Chem. Commun.* **2004**, 2336-2337.

¹¹⁵ I. Kondolff, H. Doucet, M. Santelli, *Tetrahedron* **2004**, 60, 3813-3818.

¹¹⁶ [a] C. Nájera, J. Gil-Moltó, S. Karlström, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1798-1811.; [b] L. Botella, C. Nájera, *J. Organomet. Chem.* **2002**, 663, 46-57.

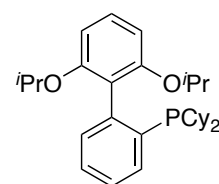
en este tipo de química con un elevado número de trabajos en esta línea. El ligando RuPhos ha sido una de las piedras angulares sobre la cual se ha construido una metodología muy general que abarca una gran variedad de electrófilos arílicos y nucleófilos alquílicos funcionalizados (**Esquema 29**).¹¹⁷



A = CH, N

R = OMe, Me, H, COMe, CHO, CO₂Me, CN, CF₃, NO₂

R' = (CH₂)₄OBz, CH₂TMS, (CH₂)₆Me, (CH₂)₄COMe, (CH₂)₄CN



RuPhos

Esquema 29

Aunque hasta la fecha son muchos los trabajos que permiten la reacción entre haluros o pseudohaluros de arilo y ácidos alquilborónicos o derivados primarios, el empleo de derivados de boro secundarios ha supuesto un reto adicional. Un ejemplo en este sentido lo constituyen los derivados de ciclopropilboro, tanto ácidos borónicos como ésteres o sales de trifluoroborato, que se comportaban como sustratos adecuados, por su naturaleza ciertamente particular, en una metodología no extensible, sin embargo, a otros restos alquílicos secundarios estándar.¹¹⁸

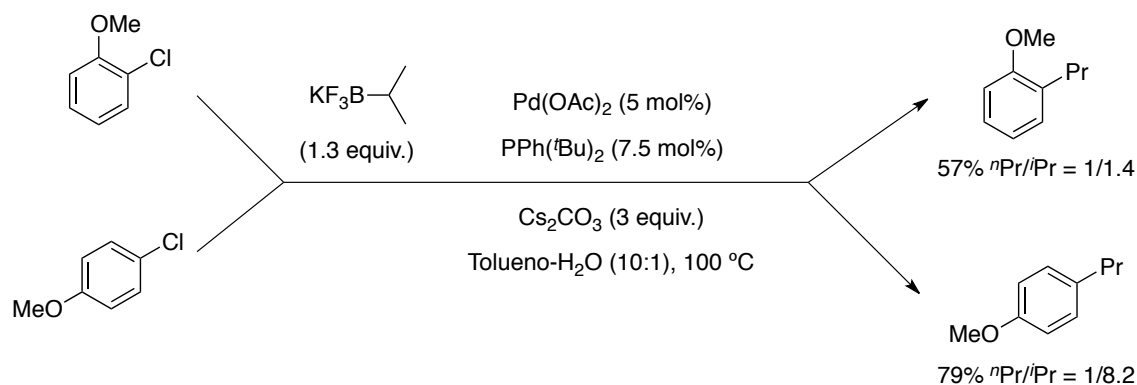
Entre los avances en el empleo de electrófilos alquílicos secundarios se encuentran los realizados por el grupo de Fu, que en el año 2000 publicó un ejemplo con el ácido ciclopentilborónico,¹¹⁹ y por Dreher y Molander, en 2008, con la correspondiente sal de trifluoroborato. El sistema catalítico desarrollado por Dreher, Molander y colaboradores no resultaba, sin embargo, muy efectivo con otro tipo de nucleófilos secundarios. En este caso, es interesante destacar la dependencia de la isomerización del resto alquílico con la posición y la naturaleza del resto situado en el anillo aromático (**Esquema 30**).¹²⁰

¹¹⁷ [a] G. A. Molander, L. Jeam-Gérard, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 5446-5450.; [b] G. A. Molander, B. Canturk, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 9240-9261.

¹¹⁸ [a] G. A. Molander, P. E. Gormisky, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 7481-7485.; [b] D. J. Wallace, C. Chen, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 6987-6990.; [c] X.-Z. Wang, M.-Z. Deng, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1996**, 2663-2664.; [d] J. P. Hilderbrand, S. P. Marsden, *Synlett* **1996**, 893-894.

¹¹⁹ F. Littke, C. Dai, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4020-4028.

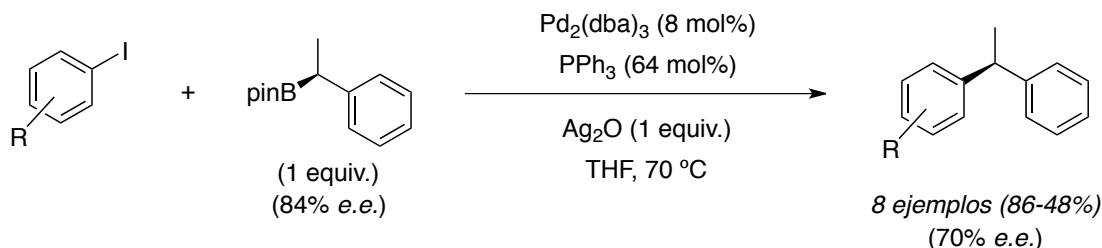
¹²⁰ S. D. Dreher, P. G. Dormer, D. L. Sandrock, G. A. Molander, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 9257-9259.



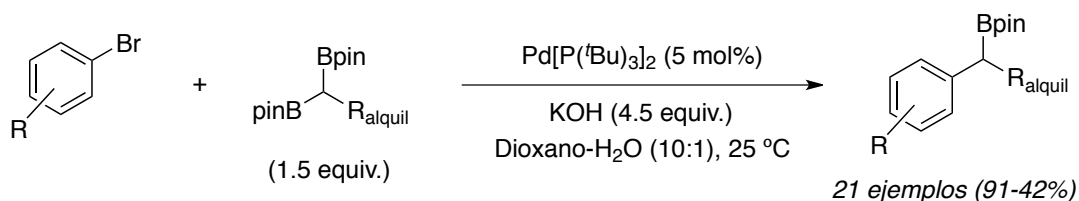
Esquema 30

Recientemente el grupo de Crudden,¹²¹ empleando ésteres borónicos bencílicos, y el grupo de Shibata,¹²² empleando un gem diéster borónico, han podido solventar las restricciones cíclicas de los casos anteriores (Esquema 31).

Crudden



Shibata



Esquema 31

La dificultad para conseguir procesos eficaces para nucleófilos alquílicos secundarios ha impulsado la investigación sobre el empleo de derivados de Zn como agentes de transmetalación. En este momento, puede resultar interesante recordar algunas de las ventajas que presentan las reacciones de Negishi o de tipo Negishi, tales como la amplia compatibilidad con diversos grupos funcionales o, generalmente, su transcurso bajo condiciones suaves que incluyen temperaturas menos elevadas y tiempos de reacción más cortos que las reacciones de Suzuki.

¹²¹ D. Imao, B. W. Glasspoole, V. S. Laberge, C. M. Crudden, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 5024-5025.

¹²² K. Endo, T. Ohkubo, M. Hirokami, T. Shibata, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 11033-11035.

Como ya se ha mencionado, los trabajos iniciales sobre el acoplamiento de Negishi ya empleaban sistemas catalíticos Pd/fosfina para la alquilación de un haluro aromático.¹⁰⁵ En esta línea, los ligandos tipo dppf y PPh_3 han mostrado muy buenos resultados.¹²³ Por otro lado, muchas de los cambios que se han introducido en el uso de nuevos tipos de ligandos obedecen a las mismas observaciones y estrategias empleadas en otros tipos de reacciones.

Doucet y Santelli emplearon el ligando Tedicyp también en reacciones de Negishi entre bromuros de arilo y bromuros de alquilzinc.¹²⁴ Se trataba de un protocolo compatible con una buena variedad de grupos funcionales como ésteres, nitrilos o grupos amino terciarios. Sin embargo, en lo referente al uso de nucleófilos secundarios, la reacción se encontraba limitada y era muy dependiente de la carga catalítica y de la naturaleza del electrófilo para solventar los problemas de isomerización.

Por otro lado, el grupo de Hartwig también ha empleado con éxito el ligando Q-phos para la arilación de alquilzinc de tipo Reformasky.¹²⁵ Esta supone la alternativa contraria a la estrategia empleada por Lei y que Fu ha desarrollado en procesos estereoconvergentes (pág. 32).

El grupo de Lei ha desarrollado un amplio número de protocolos en alquilación de restos arilo por reacción de Negishi catalizada por Pd.¹²⁶ Una de sus estrategias más interesantes ha sido el empleo de ligandos que contienen alquenos desactivados que facilitan la eliminación reductora (Figura 5).

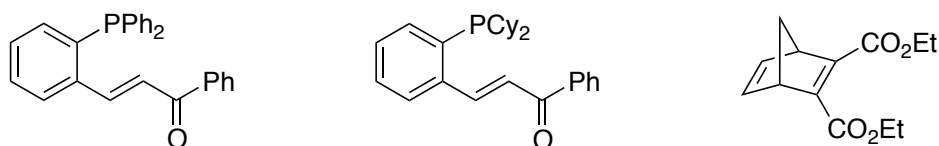


Figura 5

En relación a los rendimientos obtenidos, el grupo de Lei ha obtenido buenos resultados en el caso de nucleófilos secundarios, pero, en general, el control de la isomerización es bajo. La introducción de un dieno como ligando se ha traducido

¹⁰⁵ T. Hayashi, M. Konishi, Y. Kobori, M. Kumada, T. Higuchi, K. Hirotsuf, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 158-163.

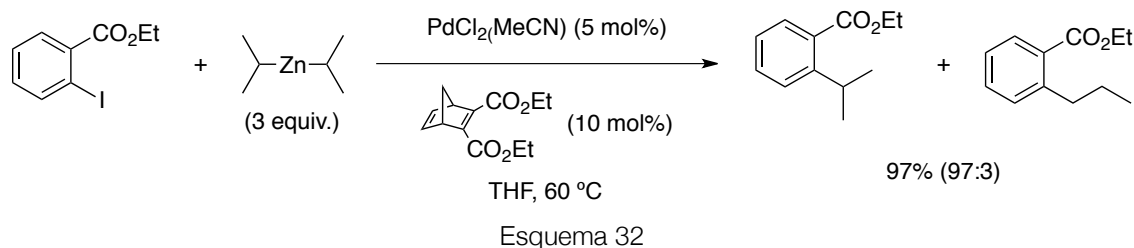
¹²³ Y. Okamoto, K. Yoshioka, T. Yamana, H. Mori, *J. Organomet. Chem.* **1989**, *369*, 285-290.

¹²⁴ I. Kondolff, H. Doucet, M. Santelli, *Organometallics* **2006**, *25*, 5219-5222.

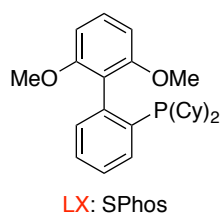
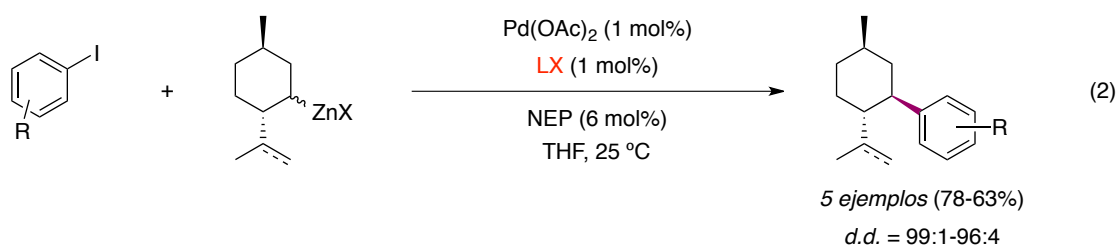
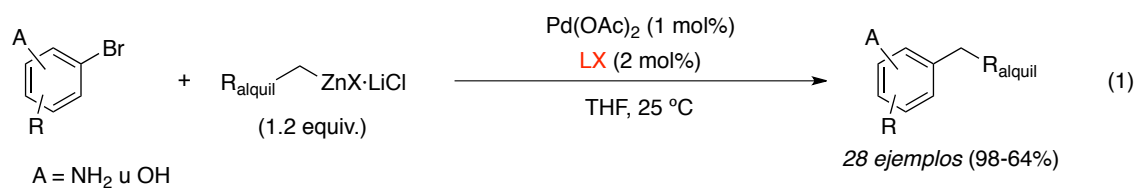
¹²⁵ [a] T. Hama, D. A. Culkun, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4975-4985.; [b] T. Hama, X. Liu, D. A. Culkun, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11176-11177.

¹²⁶ [a] H. Zhang, X. Luo, K. Wongkhan, H. Duan, Q. Li, L. Zhu, J. Wang, A. S. Batsanov, J. A. K. Howard, T. B. Marder, A. Lei, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 3823-3829.; [b] H. Wang, J. Liu, Y. Deng, T. Min, G. Yu, X. Wu, Z. Yang, A. Lei, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 1499-1507.; [c] J. Liu, Y. Deng, H. Wang, H. Zhang, G. Yu, B. Wu, H. Zhang, Q. Li, T. B. Marder, Z. Yang, A. Lei, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2661-2664.; [d] X. Luo, H. Zhang, H. Duan, Q. Liu, L. Zhu, T. Zhang, A. Lei, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4571-4574.

en un elevado control sobre la isomerización del resto alquílico secundario (**Esquema 32**).¹²⁷



Siguiendo la estrategia del uso de alquilfosfinas voluminosas, por un lado el grupo de Knochel empleó satisfactoriamente SPhos en un sistema catalítico muy eficiente para el acoplamiento de nucleófilos alquílicos primarios y bromuros arílicos con grupos NH_2 u OH (ecuación 1, **Esquema 33**).¹²⁸ Posteriormente ha implementado dicha metodología en acoplamientos altamente diastereoselectivos empleando haluros de cicloalquilzinc, como por ejemplo derivados de mentol e isopulegol (ecuación 2, **Esquema 33**).¹²⁹



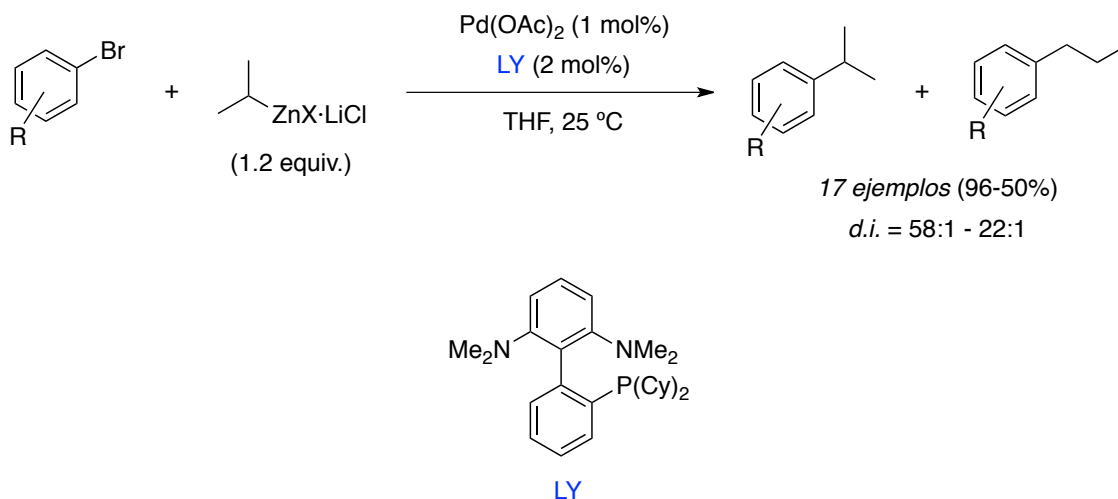
Esquema 33

¹²⁷ Q. Liu, H. Duan, X. Luo, Y. Tang, G. Li, R. Huang, A. Lei, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 1349-1354.

¹²⁸ G. Manolikakes, C. M. Hernandez, M. A. Schade, A. Metzger, P. Knochel, *J. Org. Soc.* **2008**, 73, 8422-8436.

¹²⁹ T. Thaler, B. Haag, A. Gavryushin, K. Schober, E. Hartmann, R. M. Gschwind, H. Zipse, P. Mayer, P. Knochel, *Nature Chem.* **2010**, 2, 125-130.

Por otro lado el grupo de Buchwald encontró que el uso de **LY** como ligando resultaba óptimo para el control de la proporción de isómeros empleando bromuros de alquilzinc secundarios. (**Esquema 34**).¹³⁰



Esquema 34

Un claro ejemplo del potencial de la reacción de Negishi era el trabajo de Buchwald, donde la distribución isomérica variaba desde 22:1 a 58:1, siempre en favor del producto resultante del acoplamiento con el radical secundario, los rendimientos eran elevados y se observaba compatibilidad con grupos éter, éster, nitrilo, aldehído y nitro. Además la reacción transcurría a temperatura ambiente y con tiempos de reacción cortos (30 minutos).

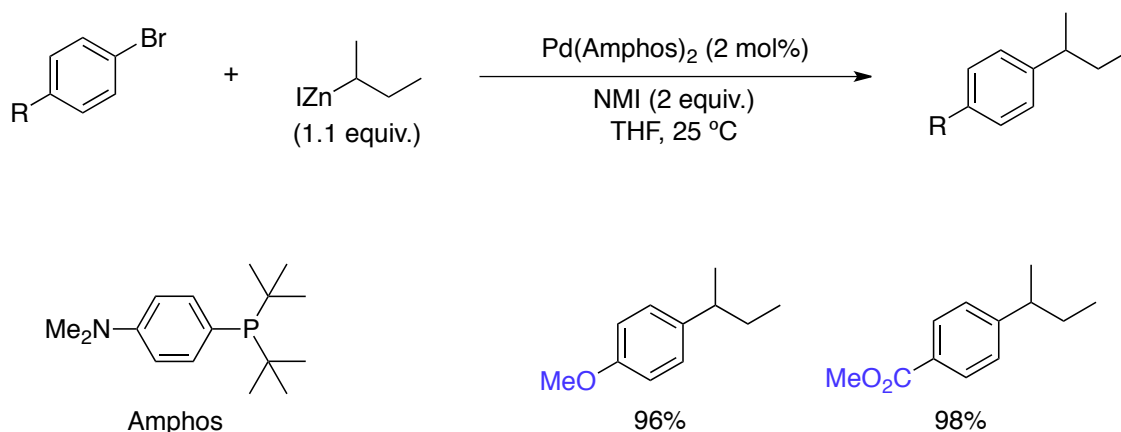
En esta línea, el grupo de Organ empleó ligandos tipo NHC que dieron lugar a mezclas isoméricas que, también en este caso, contenían mayoritariamente el producto derivado del acoplamiento con el radical secundario, aunque con menor selectividad, desde 1.6:1 a 40:1.¹³¹

Recientemente el grupo de Lipshutz ha descrito dos únicos ejemplos empleando yoduro de sec-butilzinc.¹³² El aspecto más prometedor de este trabajo es que el uso de Amphos, un ligando similar al empleado por Molander y Dreher (pág. 53) con sales de trifluoroborato, rinde elevados rendimientos y produce un regiocontrol total (**Esquema 35**).

¹³⁰ C. Han, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7532-7533.

¹³¹ S. Çalimsiz, M. G. Organ, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 5181-5183.

¹³² A. Krasovskiy, B. H. Lipshutz, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3822-3825.



Esquema 35

En resumen y de manera general, los ligandos más adecuados para la alquilación de restos arílicos catalizada por Pd resultan ser fosfinas que contienen restos alquílicos, para facilitar el transcurso de la adición oxidante a temperaturas suaves, y voluminosos, para evitar los procesos de β -eliminación y favorecer la eliminación reductora.

Los trabajos realizados en esta área no incluyen estudios mecanísticos de los procesos. Pero el bien establecido mecanismo Pd(0)/Pd(II) justifica satisfactoriamente los resultados obtenidos, lo que permite proponerlo de manera razonable para explicar el transcurso de la reacción.

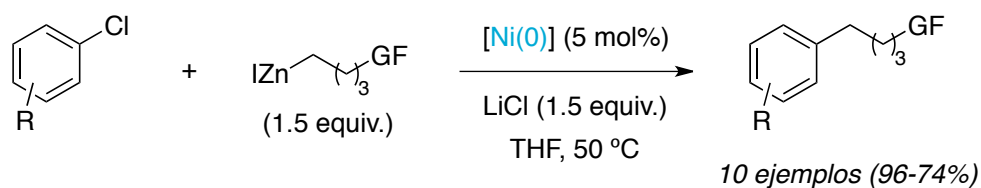
1.3.2.2 Reacciones catalizadas por níquel.

Los recientes avances en la química del Pd, en particular en lo que se refiere a la mejora del regiocontrol y a la disminución de la carga catalítica, han restado protagonismo a procesos alternativos en catálisis con Ni.

Los estudios realizados con este metal plantean, sin embargo, un gran desafío conceptual que consiste en la comprensión y racionalización de los procesos fundamentales implicados en el transcurso de la reacción. Es por ello por lo que la química del Ni continúa atrayendo la atención de la comunidad investigadora y dando lugar a trabajos muy significativos en este campo.

La mejor alternativa hasta la fecha para el acoplamiento cruzado entre un haluro de arilo y un nucleófilo organometálico alquílico catalizado por Ni es la reacción de tipo Negishi; aún no ha sido publicada ninguna metodología de tipo Suzuki que resulte eficaz para este fin. Por otro lado, en reacciones de tipo Kumada la química del Ni todavía se encuentra muy limitada por su incompatibilidad con algunos grupos funcionales. Estos son los motivos por los que las reacciones catalizadas por Fe, Co y Cu han adquirido mayor relevancia en este apartado.

En 1999 el grupo de Lipshutz¹³³ puso a punto un procedimiento que permitía emplear como electrófilos cloruros de arilo, cuya activación todavía no se ha conseguido mediante química de Pd (**Esquema 36**). La reacción se llevaba a cabo empleando un catalizador de Ni(0), preformado por reducción de NiCl₂ con BuLi en presencia de PPh₃. El proceso demuestra una amplia compatibilidad con electrófilos y nucleófilos de estructura primaria y funcionalizados. Desde un punto de vista más práctico también cabe destacar el diseño de un sistema catalítico heterogéneo, basado en Ni(0) sobre carbono, que conducía a resultados equiparables.¹³⁴



R = OMe, Me, CN, CO₂Me, CPh, CHO

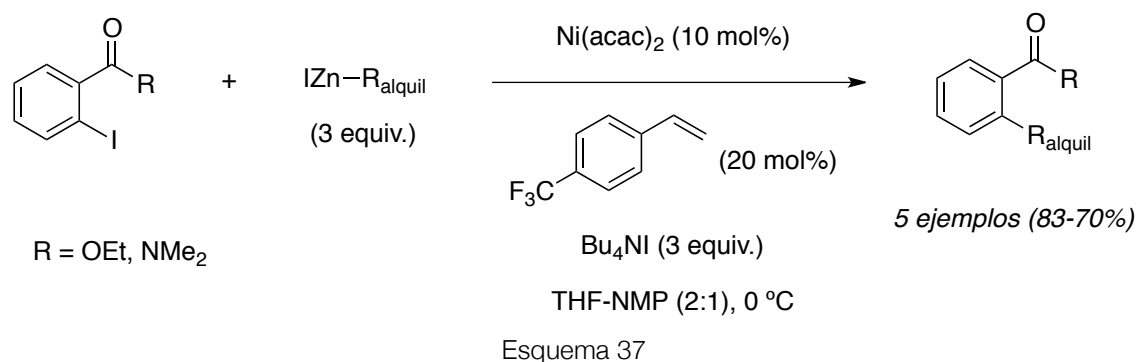
GF = Cl, CO₂Et, CO₂^tBu, CN, OCOPh.

Esquema 36

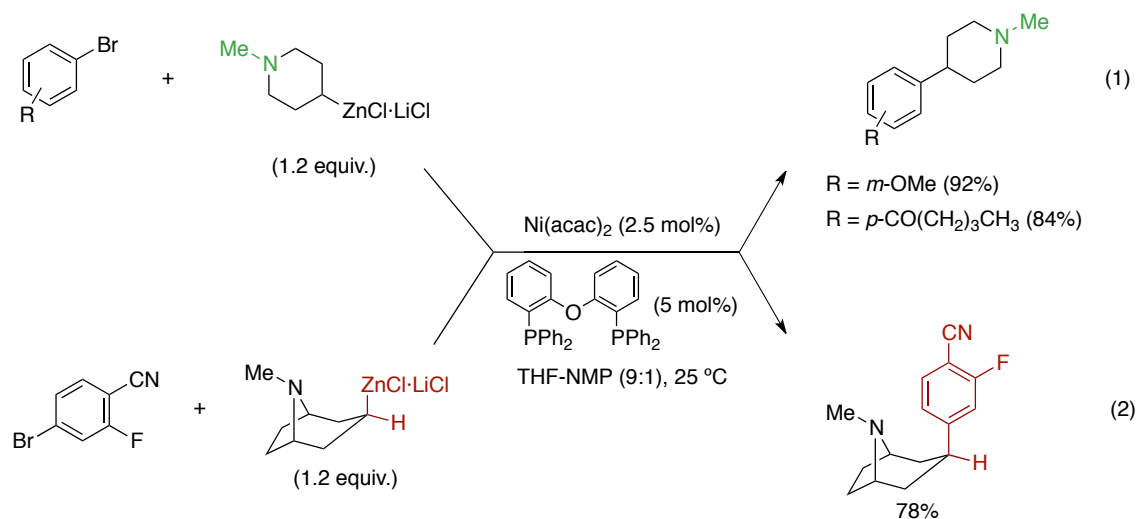
¹³³ B. H. Lipshutz, P. A. Blomgren, S.-K. Kim, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 197-200.

¹³⁴ B. H. Lipshutz, P. A. Blomgren, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 5819-5820.

En reacciones de Negishi entre haluros de arilo y haluros de alquilzinc, el grupo de Knochel ha empleado complejos de Ni, *p*-trifluorometilestireno como ligando y yoduro de tetrabutilamonio como aditivo (**Esquema 37**).¹³⁵ En este caso en particular, la reacción se encontraba muy limitada al uso de yoduros arílicos sustituidos en posición orto con funciones ésteres o amidas.



Posteriormente el grupo de Knochel empleó ligandos difosfina para la alquilación de restos arílicos (**Esquema 38**).¹³⁶ Lo que resulta ciertamente interesante en estos trabajos, enfocados a la obtención de aminas, es el hecho de que con determinados grupos alquílicos secundarios cíclicos no se observaban mezclas de isómeros con distinta posición relativa del grupo amino, un indicio claro de la inexistencia de procesos de β -eliminación/inserción. Otro detalle también remarcable es el regiocontrol total observado en la transmetalación.

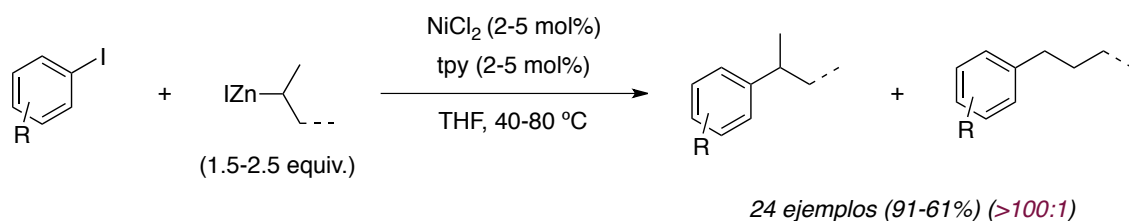


¹³⁵ A. E. Jensen, W. Dohle, P. Knochel, *Tetrahedron* **2000**, 56, 4197-4201.

¹³⁶ [a] L. Melzig, T. Dennenwaldt, A. Gavryushin, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 8891-8906.; [b] L. Melzig, A. Gavryushin, P. Knochel, *Org. Lett.* **2007**, 9, 5529-5532

Hasta la publicación de nuestras investigaciones, estas eran las metodologías catalizadas por complejos de Ni más eficaces. Junto a ellas, cabe destacar dos precedentes basados en el empleo de fosfinas como ligandos: el trabajo del grupo de Walters,¹³⁷ limitado fundamentalmente al uso de aminocloropiridinas o diazinas, y el trabajo de Huo,¹³⁸ limitado al uso de *p*-clorobenzonitrilo. En ambos casos se emplearon únicamente nucleófilos alquílicos primarios, aunque este último trabajo se centraba sobre todo en la síntesis de derivados de alquilzinc en ausencia de sales de Li. La posibilidad de sintetizar derivados de Zn por este método tiene una especial repercusión en el estudio mecanístico de las reacciones de Negishi, fundamentalmente en acoplamientos alquilo-alquilo.

Con posterioridad a nuestro trabajo cabe destacar el trabajo de Biscoe y colaboradores,¹³⁹ que está centrado exclusivamente en el uso de nucleófilos secundarios y hace uso de un sistema catalítico con un amplio espectro de aplicación (**Esquema 39**). Además incluye un estudio exhaustivo del uso de aditivos y de su efecto sobre la reacción. Aunque sus resultados en lo que respecta a minimizar la isomerización resultan más satisfactorios que los obtenidos en nuestro grupo de investigación, no se trata, tal como ellos defienden, del primer trabajo que consigue acoplar con éxito nucleófilos alquílicos secundarios y electrófilos arílicos empleando un compuesto de Ni como catalizador.



R = OMe, Bpin, Me, CCSiMe₃, H, OH, CO₂Me

Esquema 39

Recientemente, el grupo de Vicić se ha servido de complejos binucleares de Ni en acoplamientos entre yoduros arílicos y reactivos de alquilzinc primarios.¹⁴⁰ Aunque se recogen pocos ejemplos y rendimientos moderados, sus esfuerzos en la comprensión de las especies de Ni involucradas en los mecanismos de reacción merecen ser destacados. Así, sus observaciones sobre la reducción electroquímica de complejos de Ni(II)L_n a complejos de Ni(I)L_n, cuyas propiedades se aproximan más a una especie de Ni(II) con un ligando anión-radical, resultan muy sustanciales.

¹³⁷ I. A. S. Walters, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 341-344.

¹³⁸ S. Huo, *Org. Lett.* **2003**, 5, 423-425.

¹³⁹ A. Joshi-Pangu, M. Ganesh, M. R. Biscoe, *Org. Lett.* **2011**, 13, 1228-1221.

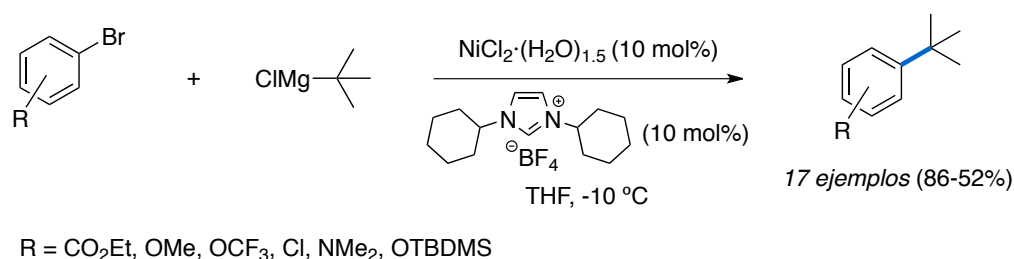
¹⁴⁰ A. Klein, C. Biewer, C. Hamacher, N. Hurkes, J. P. Outeiral, E. M. Paniagua, A.-K. Schmieder, A. O. Schüren, P. R. Burma, J. T. Ciszewski, D. A. Vicić, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2012**, 2444-2455.

En general los trabajos en esta área de los acoplamientos cruzados catalizados por Ni muestran el gran potencial de este metal para el desarrollo de procesos muy generales y que además permite controlar la estereoquímica de la reacción. De este modo no solo el Ni, sino que también otros metales de la primera serie de transición se han revelado como candidatos muy interesantes como alternativa al Pd para catalizar este tipo de acoplamientos arilo-alquilo.

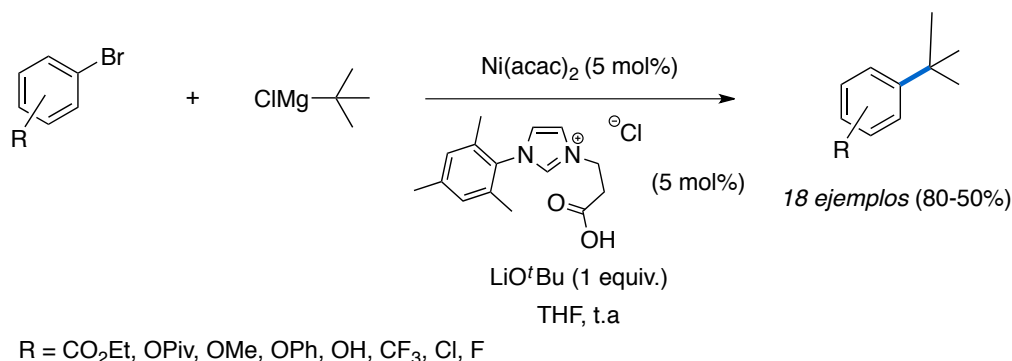
A parte de los ejemplos se acaban de comentar en relación a acoplamientos de tipo Negishi, tanto el Ni como el Fe, Co y Cu están jugando un papel fundamental en el desarrollo de nuevos procesos de tipo Kumada muy interesantes desde el punto de vista no solo conceptual sino también sintético.

En lo que respecta a este tipo de acoplamientos catalizados por Ni destacar fundamentalmente los trabajos empleando nucleófilos de naturaleza terciaria que permiten obtener centros cuaternarios hasta el momento inaccesibles mediante otro tipo de procesos de acoplamiento cruzado. En 2011 el grupo de Biscoe¹⁴¹ y el grupo de Glorius¹⁴² publicaron simultáneamente sendos trabajos en este sentido empleando ligandos de tipo NHC donde se controlaba satisfactoriamente la isomerización del resto terciario proveniente del nucleófilo, en general se obtienen relaciones arilo-ⁱBu : arilo-ⁱBu > 30:1 (**Esquema 40**).

Biscoe et al



Glorius et al



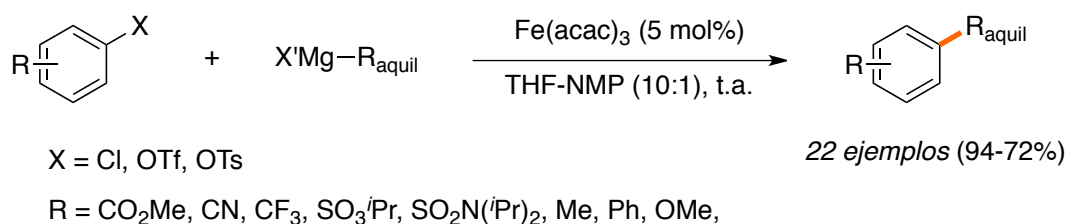
Esquema 40

¹⁴¹ A. Joshin-Pangu, C.-Y. Wang, M. R. Biscoe, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 8478-8481.

¹⁴² C. Lohre, T. Dröge, C. Wang, F. Glorius, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 6052-6055

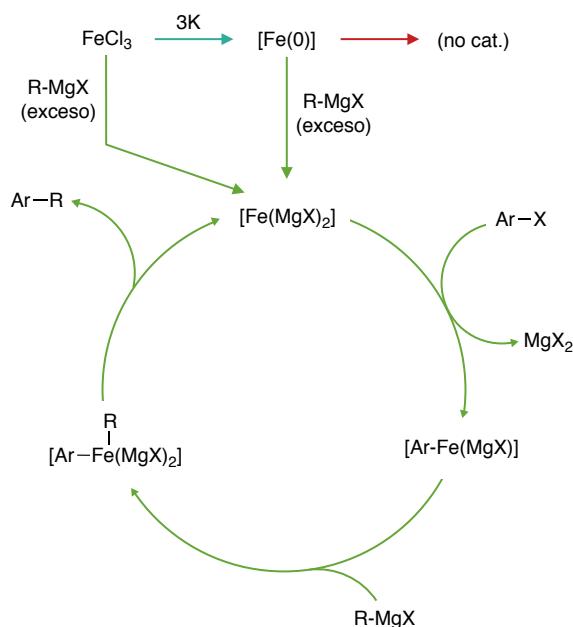
1.3.2.3 Reacciones catalizadas por hierro o cobre.

En relación a los acoplamientos arilo-alquilo catalizados por estos metales de transición destacan notablemente los procesos catalíticos empleando precatalizadores de Fe y especialmente los trabajos del grupo de Fürstner. Así, Fürstner y colaboradores han desarrollado una metodología ampliamente efectiva a tales fines y compatible con una gran variedad de grupos funcionales (**Esquema 41**).¹⁴³



Esquema 41

El grupo de Fürstner propone un mecanismo que comienza por la reducción de la especie de Fe hasta una especie de Fe(-2) que constituye la especie catalíticamente activa. El hecho de que la reducción inicial de la sal de Fe a una especie de Fe(0) genere un compuesto metálico ineficaz en la catálisis del proceso sumado a que dicho compuesto de Fe(0) es reactivo frente a un exceso de reactivo de Grignard generando la especie catalíticamente activa, parece estar de acuerdo con un mecanismo que involucre especies de Fe en bajo estado de oxidación (**Esquema 42**).



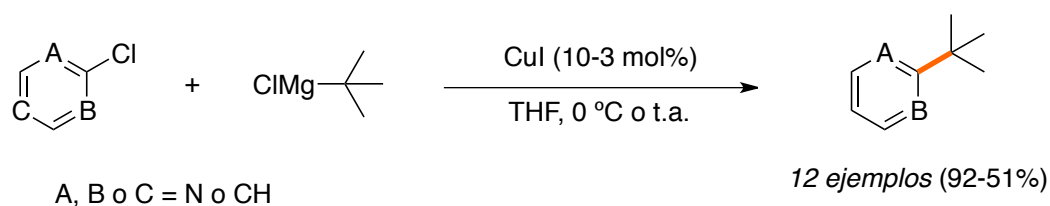
Esquema 42

¹⁴³ [a] A. Fürstner, A. Leitner, M. Mendez, H. Krause, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 13856-13863.; [b] A. Fürstner, A. Leitner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 609-612.

El mecanismo propuesto por Fürstner y colaboradores supone una alternativa muy interesante al mecanismo Fe(I)/Fe(III) propuesto por el grupo de Kochi. Recientemente el grupo de Norrby,¹⁴⁴ basándose en experimento de valoración y cálculos computacionales como modelos simples, sugiere que es posible la reducción de especies de Fe únicamente hasta especies de Fe(I) en presencia del reactivo de Grignard y que una posible eliminación reductora sobre una especie de Fe(0) para generar el correspondiente enlace C(sp²)-C(sp³) y un complejo de Fe(-2) se encuentra prohibida en términos de ΔG.

No obstante, como se puede comprobar en todos los apartados de esta introducción referentes a los procesos de acoplamiento catalizados por Fe, no existe unanimidad en lo que respecta a los mecanismos y no es descabellado suponer que varios tipos de ciclos catalíticos sean posibles dependiendo de las condiciones de reacción.

Por último, y para finalizar este apartado, destacar el trabajo de Hintermann¹⁴⁵ y colaboradores empleando catálisis con Cu (**Esquema 43**). Dicho trabajo es indudablemente muy interesante y aunque limitado al uso de aza-arilos como electrófilos permite obtener centros cuaternarios sin observarse los productos de isomerización típicos en catálisis con Ni (pág. 61).



Esquema 43

²⁸ S. M. Neumann, J. K. Kochi, *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 599-606.

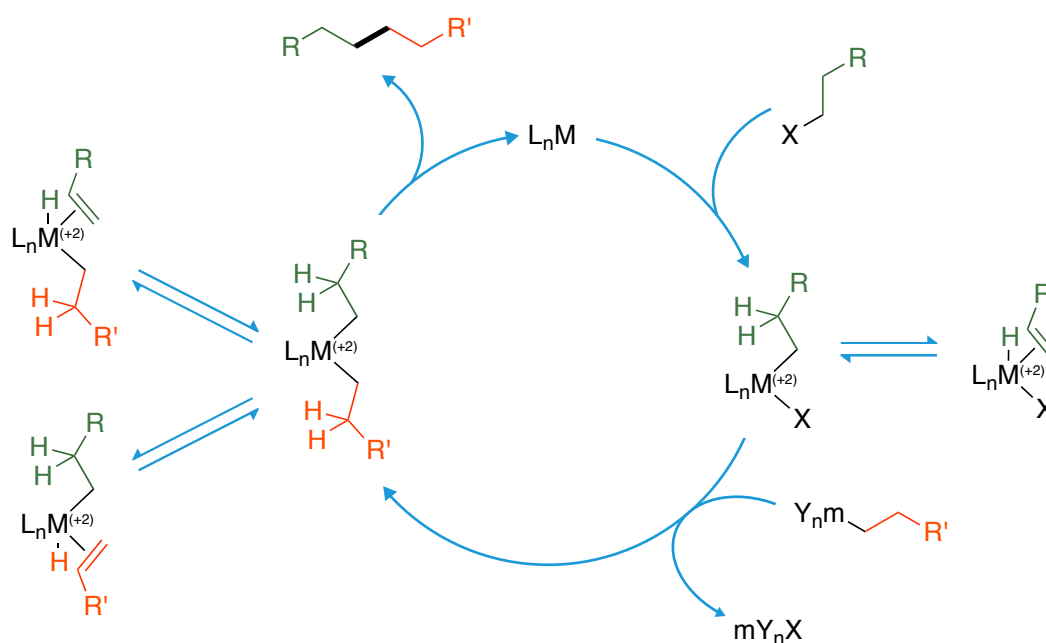
¹⁴⁴ J. Kleimark, A. Hedström, P.-F. Larsson, C. Johansson, P.-O. Norrby, *ChemCatChem* **2009**, 1, 152-161.

¹⁴⁵ L. Hintermann, Li Xiao, A. Labonne, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, 47, 8246-8250.

1.4 Formación de enlaces alquilo-alquilo.

Este apartado trata de reacciones de acoplamiento cruzado en donde en los dos fragmentos acoplados son de naturaleza alquímica y, por tanto, los procesos se ven más impedidos por la posibilidad de que sobre ambos ocurran procesos de β -eliminación de hidrógeno.

Atendiendo de nuevo al mecanismo general de una reacción de acoplamiento, las reacciones entre un electrófilo y un nucleófilo de naturaleza alquímica suponen uno de los retos más complejos en este tipo de química (**Esquema 44**). En este caso, los procesos competitivos de β -eliminación son teóricamente posibles en cualquiera de las especies alquilmetal intermedias.



Esquema 44

Por tanto, si los procesos de β -eliminación no se controlan adecuadamente la reacción de acoplamiento puede resultar completamente ineficaz, dando lugar a diversos productos de deshalogenación (eliminación reductora C-H), de isomerización y alquenos (β -eliminación).

Estas reacciones paralelas resultan, sin embargo, provechosas para abordar otras transformaciones catalizadas por metales de transición como la conversión de derivados halogenados alquílicos en los correspondientes alquenos o alcanos.¹⁴⁶ En este sentido, resulta interesante el trabajo del grupo de Fu, donde, mediante un sistema catalítico muy similar al de los acoplamientos alquilo-arilo de Suzuki

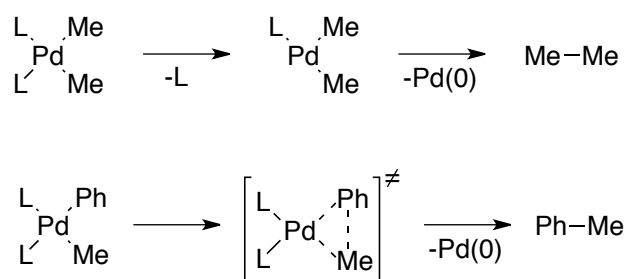
¹⁴⁶ [a] A. C. Bissember, A. Levina, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 14232–14237.; [b] K. Yuan, W. J. Scott, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 6188–6194.

consigue la eliminación en bromuros alquílicos. El grupo de Fu observa que la especie L_2PdHBr no cataliza la reacción de eliminación, por lo que no puede ser un intermedio de la reacción, a diferencia de lo que se propone para las reacciones de Heck.

De nuevo para llevar a cabo acoplamientos cruzados de manera efectiva la comprensión de los procesos fundamentales y su modulación mediante la elección correcta del sistema metal/ligando se antojan primordiales.

1.4.1 Reacciones catalizadas por paladio.

Ya en 1986 el grupo de Widdowson¹⁴⁷ publicó el uso de dppf como un ligando adecuado para los acoplamientos alquilo-alquilo de Kumada catalizados por Pd, sin embargo, la rotundidad de sus afirmaciones quedó posteriormente en entredicho al comprobarse que dicho ligando no era precisamente el más efectivo para evitar los procesos de β -eliminación.^{146b} A este sentido, Stille y Yamamoto determinaron en sus trabajos que la eliminación reductora debía ocurrir en un complejo de Pd tricoordinado a diferencia de otros tipos de acoplamientos donde la eliminación reductora sucede sobre un complejo tetracoordinado (**Esquema 45**).¹⁴⁸ Esta podría ser la razón por la que los ligandos bidentados no han tenido mucho éxito en este tipo de química de Pd.



Esquema 45

Nuevamente bajo el criterio de compatibilidad con grupos funcionales, por un lado, el uso de reactivos de Grignard se encuentra muy limitado y, por otro lado, el uso de derivados de Sn no ha sido muy desarrollado. Es por ello que una vez más las reacciones de Negishi y Suzuki constituyen las herramientas más explotadas en este tipo de reacciones catalizadas por Pd.

¹⁴⁶ [b] K. Yuan, W. J. Scott, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 6188-6194.

¹⁴⁷ P. L. Castle, D. A. Widdowson, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 6013-6016.

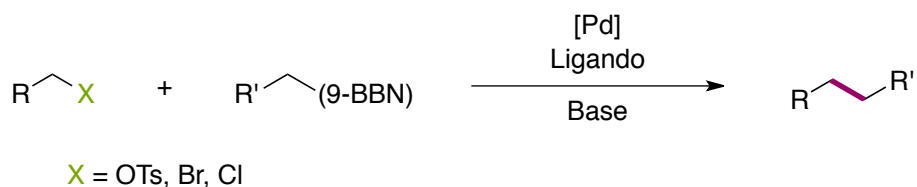
¹⁴⁸ [a] F. Ozawa, K. Kurihara, M. Fujimori, T. Hidaka, T. Toyoshima, A. Yamamoto, *Organometallic* **1989**, 8, 180-190.; [b] M. K. Loar, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 4174-4181., [c] A. Gillie, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 4933-4941

En 1992 Suzuki y Miyaura publicaron el primer ejemplo de reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ empleando derivados de B para la formación de un enlace $\text{C}(sp^3)\text{-C}(sp^3)$.¹⁴⁹ Contrariamente a las observaciones en otro de tipo de procesos, el principal obstáculo de este tipo reacciones no era la β -eliminación sino la elevada proporción de productos de deshalogenación. Efectivamente, la cantidad de producto deshalogenado procedente del electrófilo no estaba en relación con ningún producto de eliminación observado. Esto podría estar de acuerdo con una adición oxidante en dos etapas de tipo radicalica, como las que se proponen en muchos casos con los metales de la primera serie de transición. Sin embargo, no hay suficientes estudios al respecto, solo en el caso concreto de los acoplamientos carbonilativos.¹⁵⁰

Esta reacción presentaba serias carencias, solo conducía a rendimientos elevados en el caso del yodometano, con una disminución pronunciada de estos cuando se aumentaba la longitud de la cadena alquílica, y era incompatible con yoduros secundarios, dando lugar a los correspondientes productos de eliminación.

El grupo de Fu ha comprobado que el uso de fosfinas voluminosas ricas en electrones resulta ventajoso en los acoplamientos $\text{C}(sp^3)\text{-C}(sp^3)$ que emplean boranos alquílicos y cloruros, bromuros o tosilatos alquílicos (Tabla 3).¹⁵¹ Los ensayos llevados a cabo con tosilatos revelan que la reacción transcurre fundamentalmente con inversión de la configuración, tal como ocurre en las adiciones oxidantes de tipo $\text{S}_\text{N}2$.

Tabla 3



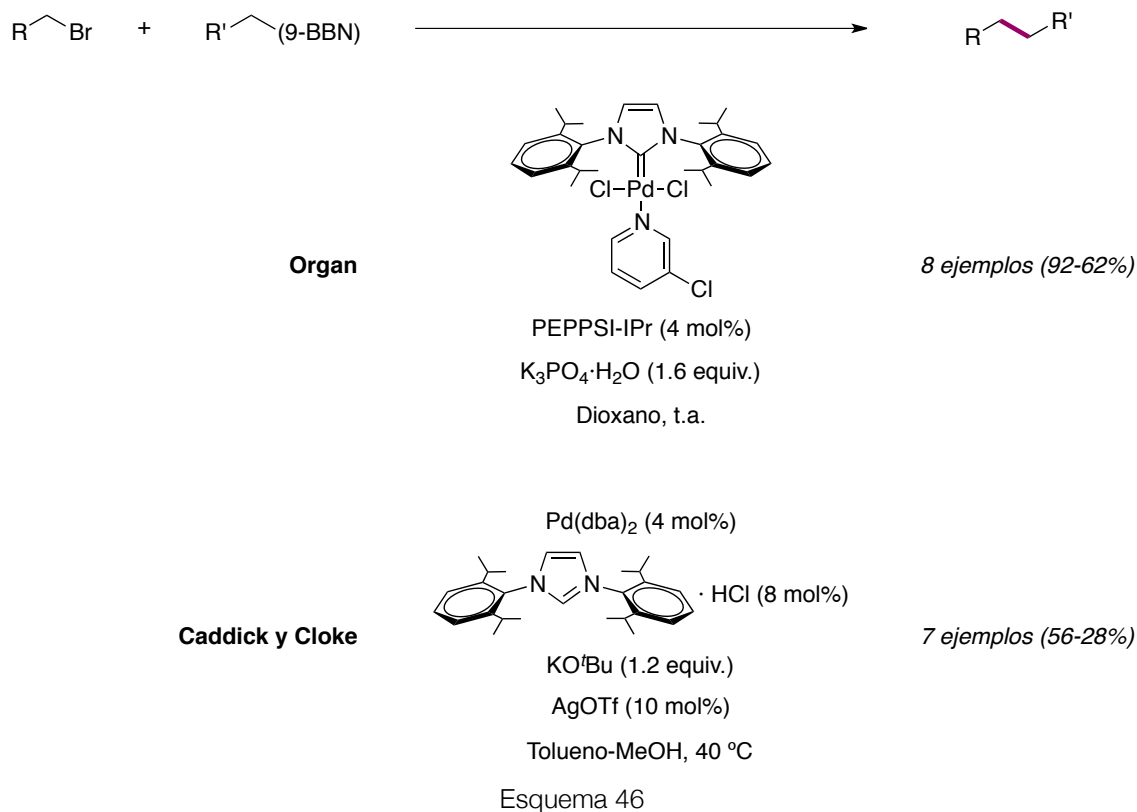
X	[Pd]	Ligando	Base	Disolvente	Temp.
Br	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	PCy_3	$\text{K}_3\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$	THF	t.a.
Cl	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	PCy_3	$\text{CsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$	Dioxano	90 °C
OTs	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	$\text{P}^t\text{Bu}_2\text{Me}$	$\text{NaOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$	Dioxano	50 °C

¹⁴⁹ T. Ishiyama, S. Abe, N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Lett.* **1992**, 21, 691-694.

¹⁵⁰ N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2457-2483.

¹⁵¹ [a] M. R. Netherton, G. C. Fu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 3910-3912.; [b] J. H. Kirchhoff, C. Dai, G. C. Fu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1945-1947.; [c] M. R. Netherton, C. Dai, K. Neuschütz, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 10099-10100.

Por otro lado, el grupo de Capretta obtuvo resultados satisfactorios con fosfoadamantanos en reacciones de Suzuki empleando alquilboranos.⁶⁷ Tanto Caddick, Cloke¹⁵² y colaboradores como el grupo de Organ¹⁵³ han empleado ligandos de tipo NHC de nuevo en reacciones con alquilboranos (Esquema 46). Los resultados del grupo de Organ son realmente notables ya que consiguen rendimientos mucho mayores en comparación con los obtenidos por Caddick y Coke.



En todos los casos los ligandos elegidos poseen un elevado carácter dador y son, además, voluminosos y monodentados. De esta manera los complejos activos contienen centros metálicos ricos en electrones, que favorecen la adición oxidante, entornos congestionados estéricamente, que minimizan los procesos de β-eliminación, y ligandos monodentados, que facilitan los procesos de eliminación reductora.

Aun así, estas reacciones continúan muy restringidas al uso de restos primarios esencialmente. En el caso de los derivados secundarios los procesos de β-eliminación adquieren protagonismo y la adición oxidante se ralentiza, en particular, cuando se emplean electrófilos de dicha naturaleza.

⁶⁷ T. Brenstrum, D. A. Gerristma, G. M. Adjabeng, C. S. Frampton, J. Britten, A. J. Robertson, J. McNulty, A. Capretta, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 7635-7639.

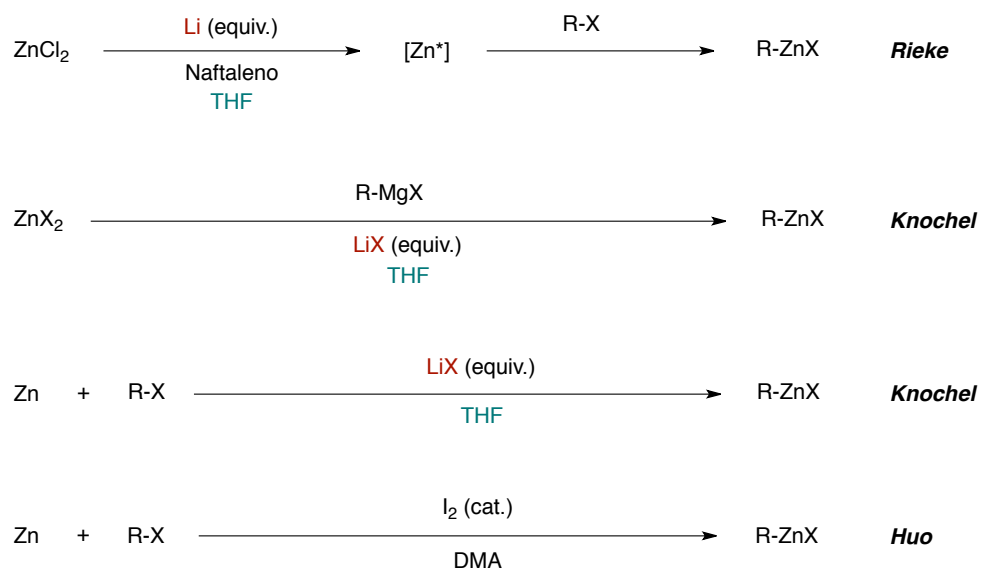
¹⁵² K. Arentsen, S. Caddick, F. G. N Cloke, A. P. Herring, P. B. Hitchcock, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 3511-3515.

¹⁵³ C. Valente, S. Baglione, D. Candito, C. J. O'Brien, M. G. Organ, *Chem. Commun.* **2008**, 735-737.

Las reacciones de Negishi no han solventado dicho problema,¹⁵⁴ sin embargo, los avances en este tipo de reacción, sobre todo los correspondientes al grupo de Organ, están siendo cruciales desde el punto de vista mecanístico.¹⁵⁵

El uso de aditivos, fundamentalmente sales de Li, es frecuente en las reacciones de tipo Negishi con derivados de Zn. Organ y colaboradores están realizando un gran esfuerzo hacia la comprensión del papel de estos aditivos en el transcurso de la reacción.

Hay que tener en cuenta que, a excepción del método de Huo,¹³⁸ los métodos más habituales para la síntesis de derivados de Zn alquílicos generan sales de Li que no son eliminadas, puesto que las reacciones suelen transcurrir en disolventes donde son solubles (**Esquema 47**).



Esquema 47

El grupo de Organ ha analizado el modo en que la presencia de aditivos afecta a la reacción. Quizás el resultado más significativo en este sentido es la demostración del efecto distinto que produce el uso de bromuro de butilzinc preparado por el

⁶⁵ M. G. Organ, S. Avola, I. Dubovyk, N. Hadei, E. A. B. Kantchev, C. J. O'Brien, C. Valente, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 4749-4755

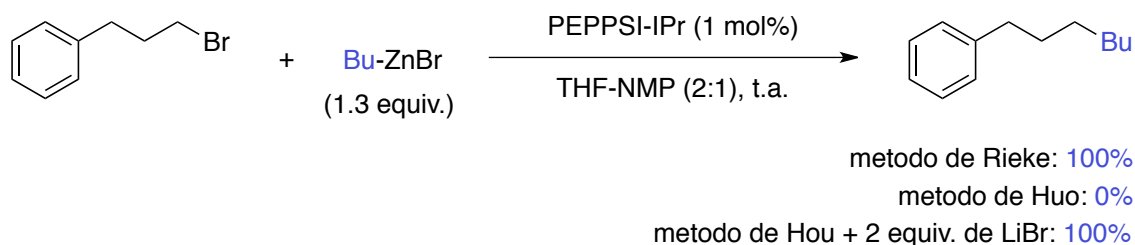
¹³⁸ S. Huo, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 423-425.

¹⁵⁴ [a] N. Hadei, E. A. B. Kantchev, C. J. O'Brien, M. G. Organ, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3805-3807.; [b] N. Hadei, E. A. B. Kantchev, C. J. O'Brien, M. G. Organ, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8503-8507.

¹⁵⁵ [a] L. C. McCann, H. N. Hunter, J. A. C. Clyburne, M. G. Organ, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 7024-7027.; [b] N. Hadei, G. T. Achonduh, C. Valente, C. J. O'Brien, M. G. Organ, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3896-3899.; [c] H. N. Hunter, N. Hadei, V. Blagojevic, P. Patschinski, G. T. Achonduh, A. Avola, D. K. Bohme, M. G. Organ, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 7845-7851.; [d] G. T. Achonduh, N. Hadei, C. Valente, S. Avola, C. J. O'Brien, M. G. Organ, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 4109-4111.

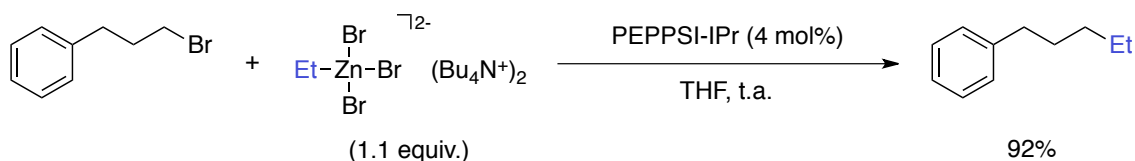
método de Rieke o por el método de Huo sobre la reactividad en una reacción modelo (**Esquema 48**).⁶⁵

Además, el reactivo de Zn preparado por el método de Huo empleado junto con 2 equivalentes de LiBr permite reproducir los rendimientos del método de Rieke.



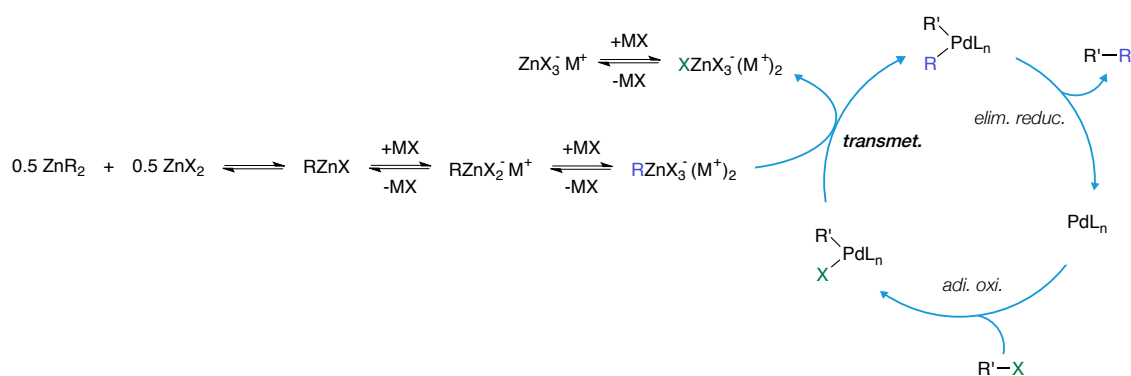
Esquema 48

Centrándose en la etapa de transmetalación han concluido que la formación de zincatos es esencial para la consecución de un acoplamiento efectivo. Recientemente han sido capaces de sintetizar y aislar un organozincato, que muestra un excelente comportamiento en este tipo de reacción (**Esquema 49**).



Esquema 49

Así, el grupo de Organ propone que los aditivos alteran los equilibrios de Shlenck hasta la formación de zincatos de alto orden, que son los agentes de transmetalación efectivos en los acoplamientos de Negishi alquilo-alquilo (**Esquema 50**).



Esquema 50

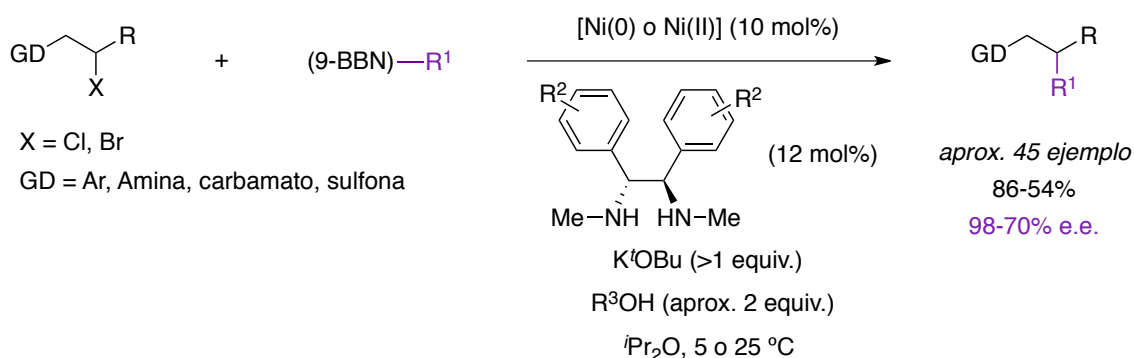
⁶⁵ M. G. Organ, S. Avola, I. Dubovyk, N. Hadei, E. A. B. Kantchev, C. J. O'Brien, C. Valente, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 4749-4755.

1.4.2 Reacciones catalizadas por Níquel.

El uso de sistemas catalíticos basados en Ni ha supuesto importantes avances en el área de los acoplamientos cruzados. Su amplia aplicabilidad en estas reacciones, tanto de tipo Negishi o Suzuki como de tipo Kumada, ha situado este tipo de química en niveles superiores a la catálisis con Pd. A continuación se mencionarán los trabajos más relevantes en esta línea, poniendo especial atención a las diferencias que, en cuanto a los mecanismos de la reacción, se proponen con respecto al empleo de Pd.

De nuevo el principal exponente en este tipo de química es el grupo de Fu. Su aportaciones han sido impresionantes, sobre todo en acoplamientos de tipo Suzuki y de tipo Negishi para la formación de enlaces $C(sp^3)-C(sp^3)$ y en las versiones estereoconvergentes de los procesos.

Los ligandos que han proporcionado los mejores resultados en reacciones de tipo Suzuki, empleando boranos como reactivos, han sido las diaminas disustituidas. Fu y colaboradores han usado tanto yoduros como bromuros o cloruros no activados, obteniendo rendimientos generalmente elevados.¹⁵⁶ Además, han empleado diaminas quirales para desarrollar la versión asimétrica de dichos procesos (**Esquema 51**).¹⁵⁷ Recientemente el grupo de Fu, aunque con rendimientos moderados y excesos enantioméricos más discretos, han conseguido emplear con éxito γ -cloro amidas en reacciones de tipo Suzuki estereoconvergentes catalizadas por sistemas Ni/diamina, consiguiéndose superar la necesidad de contar con un grupo en α al grupo saliente.¹⁵⁸



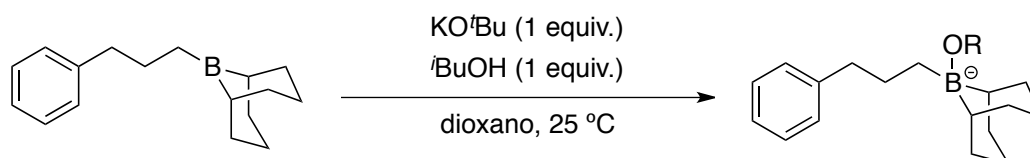
Esquema 51

¹⁵⁶ [a] Z. Lu, G. C. Fu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 6676-6678.; [b] B. Saito, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 9602-9603.

¹⁵⁷ [a] A. Wilsily, F. Tramutola, N. A. Owston, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 5794-5797.; [b] N. A. Owston, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 11908-11909.; [c] B. Saito, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 6694-6695.

¹⁵⁸ S. L. Zultanski, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 15362-15364.

En lo que respecta a la transmetalación, mediante técnicas de resonancia de ^{11}B , el grupo de Fu ha observado que en presencia de $t\text{BuOK}/t\text{BuOH}$ el borano forma, de manera cuantitativa, un borato, aunque no se pudo elucidar su estructura (**Esquema 52**). Dicho borato se propone como el agente de transmetalación. Cuando alguno de los dos aditivos es eliminado los rendimientos de la reacción caen drásticamente, llegando a ser inferiores al 5%.



Esquema 52

Estudios computacionales realizados por el grupo de Yao Fu indican que un mecanismo $\text{Ni(I)}/\text{Ni(III)}$ puede ser más favorable que un mecanismo tipo $\text{Ni(0)}/\text{Ni(II)}$, considerando la elevada energía de activación de la eliminación reductora en especies de dialquil níquel(II).¹⁵⁹

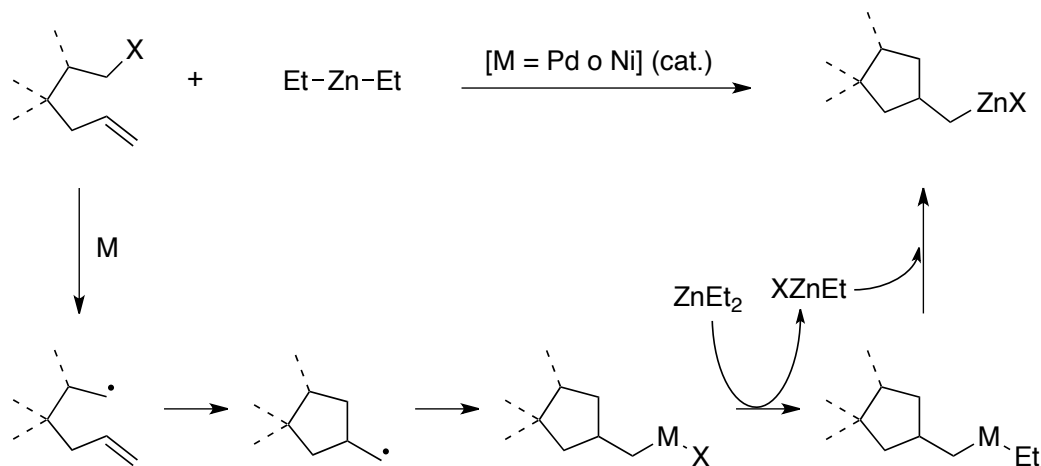
Esta conclusión, aunque correcta, es ciertamente discutible. La eliminación reductora alquilo-alquilo requiere elevadas energías de activación en compuestos de Ni(II) tetracoordinados, pero pueden ser posibles por coordinación adicional de ligandos aceptores de densidad electrónica. Por otro lado, en muchos casos se propone la formación de especies de Ni(I) por comproporción de especies de Ni(II) y Ni(0) . Esta etapa inicial implica que en las condiciones de reacción es posible formar especies de Ni(0) , presumiblemente por reducción de especies de Ni(II) mediante doble transmetalación y posterior eliminación reductora. Por tanto descartar una eliminación reductora en Ni(II) debido a la elevada energía de activación genera un conflicto en la etapa inicial del proceso. También es posible que la evolución de especies de diorgano- Ni(II) a Ni(0) no sea una etapa elemental y que encierre mayor complejidad.

El uso de derivados de B en este tipo de acoplamientos cruzados es más reciente y además, hasta la fecha, se encuentra limitado al empleo de boranos alquílicos. Hasta lo que nosotros conocemos, el uso de ácidos borónicos o sus derivados aún no se ha logrado de manera satisfactoria. Por otro lado la metodología aún se encuentra limitada al empleo de nucleófilos alquílicos primarios.

Las reacciones de Negishi, o de este tipo, son más conocidas y su potencial sintético es muy elevado, ya que el uso de derivados más nucleófilos que los derivados de boro, como son los derivados de Zn, no ha supuesto ningún problema con respecto a la compatibilidad con grupos funcionales.

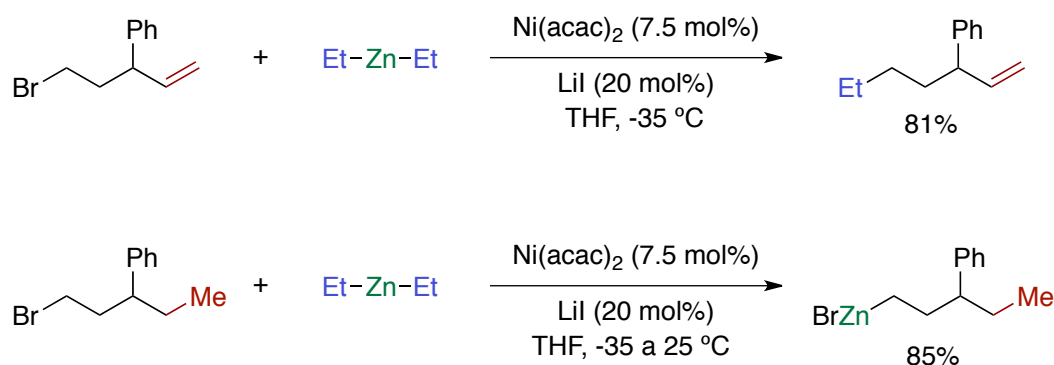
¹⁵⁹ Z. Li, Y.-Y. Jiang, Y. Fu, *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 4345-4357.

El grupo de Knochel tiene amplia experiencia en la síntesis de derivados de Zn y una de las estrategias que ha adoptado consiste en emplear cantidades catalíticas de metales de transición.¹⁶⁰ Además, un presumible mecanismo radicalico les ha permitido desarrollar procesos en cascada de ciclación y formación del correspondiente derivado de Zn (Esquema 53).



Esquema 53

Las ciclaciones radicalicas de este tipo, suelen conducir a la formación de anillos de 5 miembros, resultantes de la ciclación 5-exo más favorable que la 6-endo. Por norma general, las ciclaciones de este tipo no conducen a los anillos de 5 miembros por ciclaciones 5-endo ni tampoco a los correspondientes anillos de 4 eslabones. Precisamente empleando sustratos que solo permitirían una de estas ultimas ciclaciones menos habituales, Knochel y colaboradores comprobaron que bajo sus condiciones no se obtenían los correspondientes derivados de Zn sino que la reacción rendía los productos de acoplamiento cruzado alquilo-alquilo (Esquema 54).¹⁶¹ La presencia del doble enlace en posición remota al centro de reacción se reveló crucial para la formación del nuevo enlace C-C.

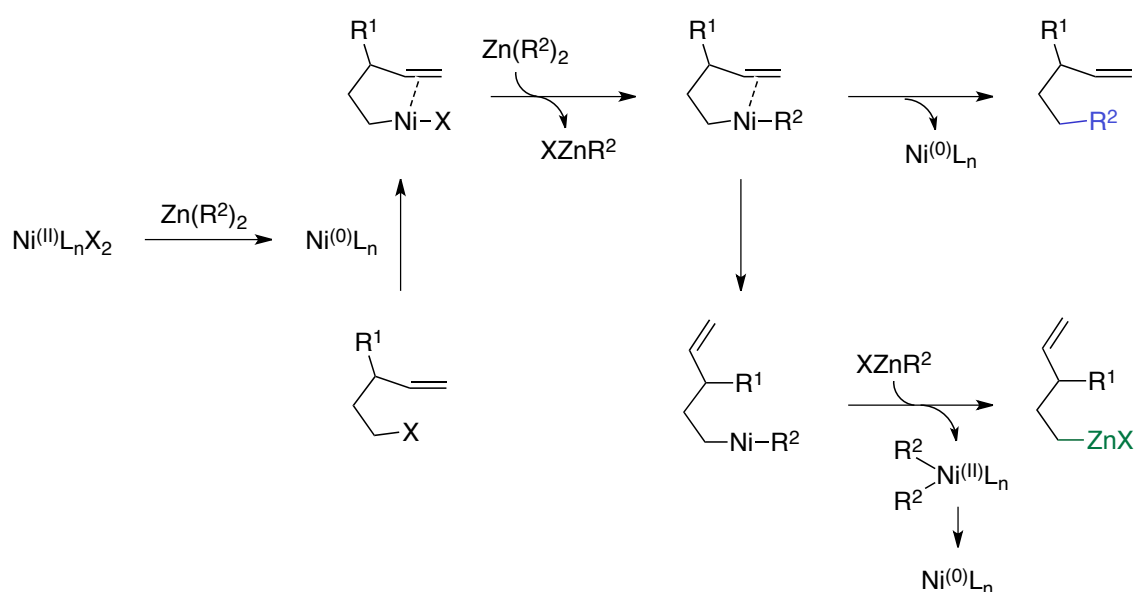


Esquema 54

¹⁶⁰ [a] P. Knochel, *Synlett* **1995**, 393-403.; [b] H. Stadmüller, R. Lenz, C. E. Tucker, T. Stüdemann, W. Döner, P. Knochel, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7027-7028.

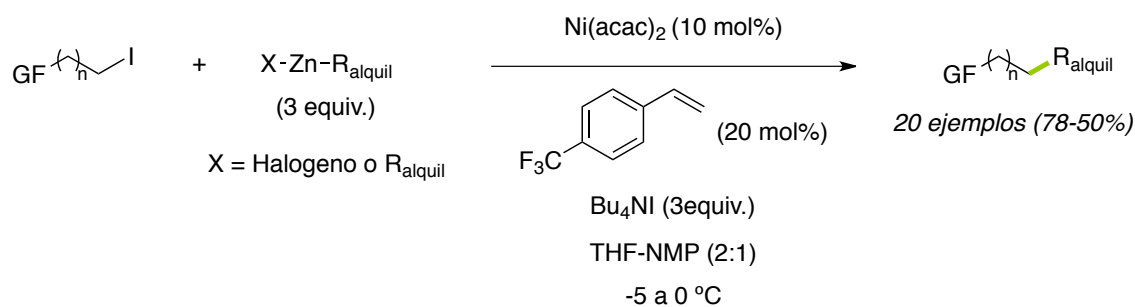
¹⁶¹ [a] R. Giovannini, T. Stüdemann, A. Devasagayaraj, G. Dussin, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3544-3553.; [b] A. Devasagayaraj, T. Stüdemann, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 2723-2725.

De acuerdo con estos resultados, se propuso un mecanismo de tipo Ni(0)/Ni(II), donde la olefina actúa facilitando la eliminación reductora en la especie de dialquil níquel(II) (**Esquema 55**). Si la coordinación es efectiva, la olefina actúa retirando carga del centro metálico y facilitando la eliminación reductora. Por el contrario, si la coordinación no es efectiva o es inexistente, las especies de dialquil níquel(II) presentan velocidades de eliminación reductora bajas y la reacción transcurre mediante transmetalación con la consiguiente formación del correspondiente organozinc.



Esquema 55

Dicha hipótesis permitió, al grupo de Knochel, el desarrollo de sistemas catalíticos que implicaba el uso de olefinas exógenas en cantidades catalíticas o como aditivos (**Esquema 56**).¹⁶² La metodología desarrollada demuestra ser muy general, permitiendo emplear diversos yoduros como electrófilos, con grupos ésteres, amidas, nitrilos, cetonas y éteres o tioéteres, y derivados de Zn tanto primarios como secundarios.

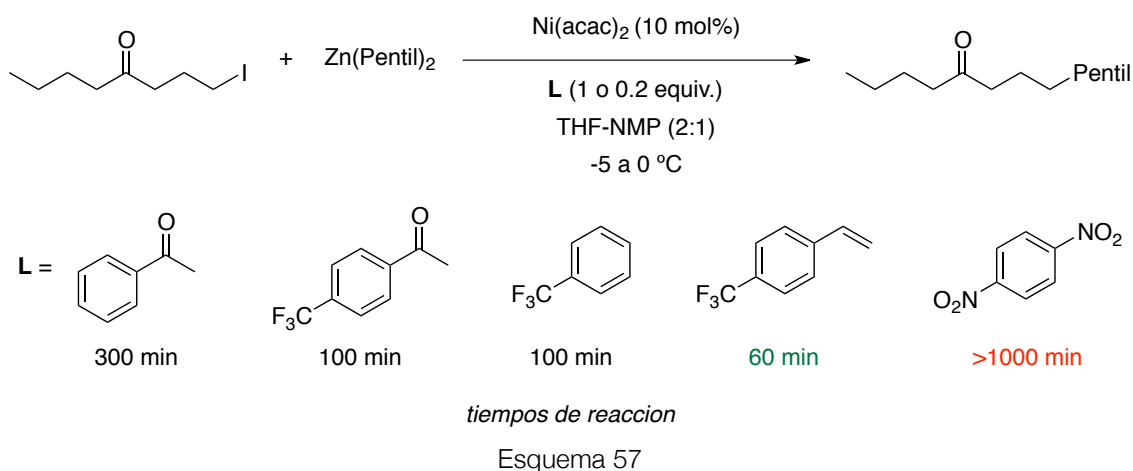


Esquema 56

¹⁶² [a] A. E. Jensen, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 79-85.; [b] R. Giovannini, T. Stüdemann, G. Dussin, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2387-2390.

El papel que ejerce el Bu_4NI en el mecanismo no ha sido objeto de estudio, pero recuerda a la hipótesis del grupo de Organ sobre la intervención de zincatos de alto orden en el transcurso de la reacción (pág 69).

Particularmente interesante resulta una observación realizada en su primer trabajo, donde analizan diferentes aditivos, derivados arílicos con grupos electroattractores, y comprueban que los grupos nitro inhiben totalmente la reacción (**Esquema 57**). Esto puede ser un indicio de que la reacción puede transcurrir a través de una adición oxidante de tipo radicalico.



Pese a la gran eficacia de los trabajos de Knochel las reacciones solo permitían emplear yoduros alquílicos primarios y generalmente requerían el uso de reactivos de dialquilzinc, menos convenientes que los correspondientes haluros monoalquilados.

De nuevo el grupo de Fu ha hecho interesantes aportaciones al respecto, consiguiendo la activación de diferentes tipos de electrófilos y desarrollando una versión asimétrica con haluros activados. Así, en 2003 Fu y colaboradores emplearon ^sBu -Pybox para el acoplamiento cruzado, entre yoduros y bromuros secundarios y haluros de alquilzinc primarios, catalizado por Ni.¹⁶³

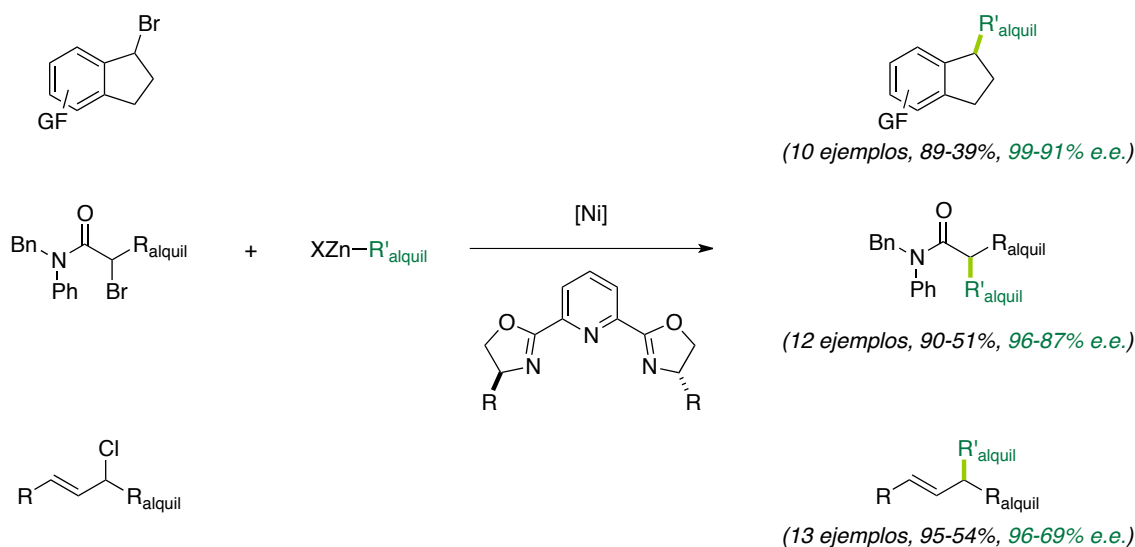
Por el momento, los ligandos de tipo Pybox parecen los más adecuados en procesos estereoconvergentes de tipo Negishi. Han sido empleados satisfactoriamente en acoplamientos asimétricos a partir de mezclas racémicas de diferentes tipos de haluros: bromuros bencílicos secundarios,¹⁶⁴ α -bromoamidas¹⁶⁵ o cloruros alílicos (**Esquema 58**).¹⁶⁶ En este último caso la reacción muestra una regioselectividad elevada, >20:1, salvo para el caso en el que ambos restos sean alquílicos primarios.

¹⁶³ J. S. Zhou, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 14726-14727.

¹⁶⁴ F. O. Arp, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 10482-10483.

¹⁶⁵ C. Fischer, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 4564-4595.

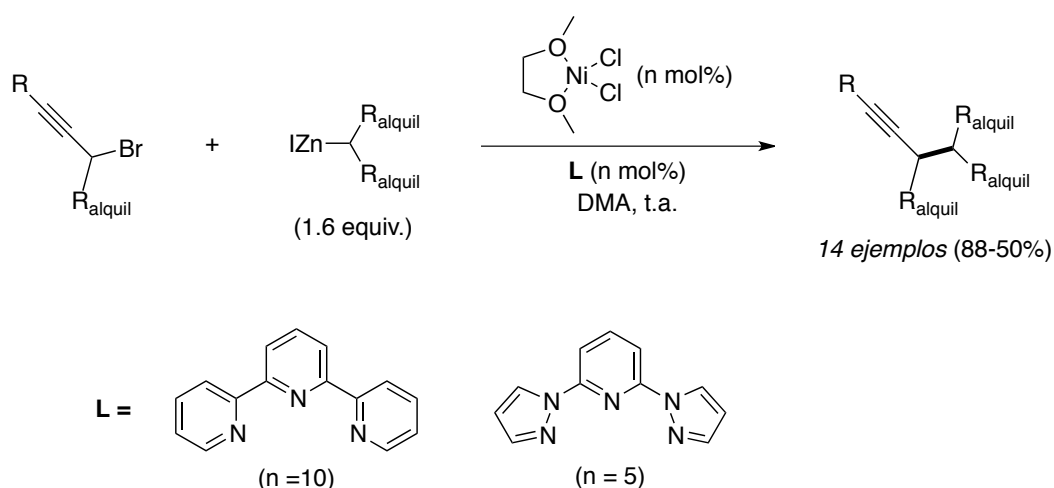
¹⁶⁶ S. Son, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 2756-2757.



Esquema 58

Puede resultar conveniente puntualizar que los derivados de Zn empleados en este tipo de metodología se sintetizan por el método de Huo sin aditivos de Li. Por otro lado, las reacciones de acoplamiento se llevan a cabo sin emplear ningún aditivo adicional, exceptuando las reacciones con cloruros alílicos que requieren 4 equivalentes de NaCl. Por tanto, a diferencia de las observaciones del grupo de Organ, en este tipo de metodologías no parece necesario el uso de aditivos que favorezcan la formación de zincatos de alto orden.

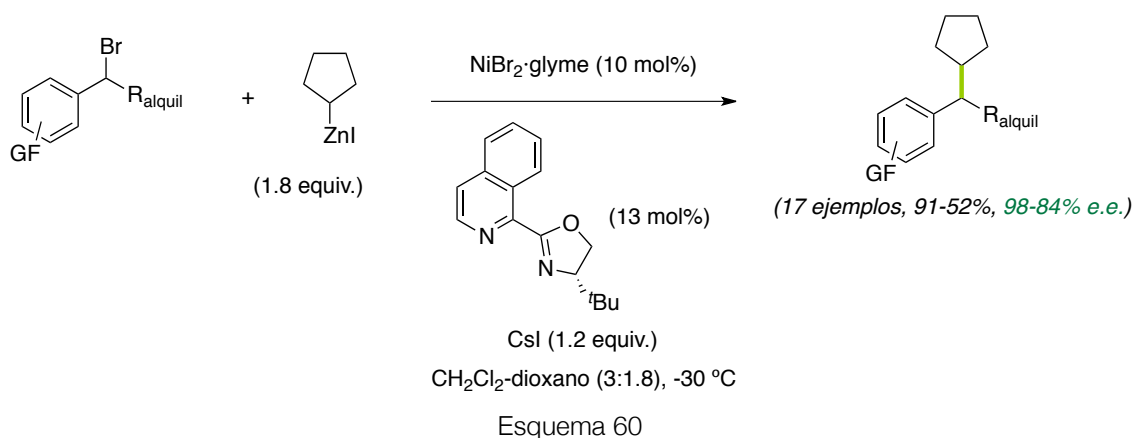
El grupo de Fu también ha empleado ligandos nitrogenados tridentados en el caso de acoplamientos de derivados alquílicos de Zn secundarios y electrófilos propargílicos, consiguiendo, de esta forma, el primer acoplamiento cruzado entre dos restos alquílicos secundarios (**Esquema 59**).¹⁶⁷



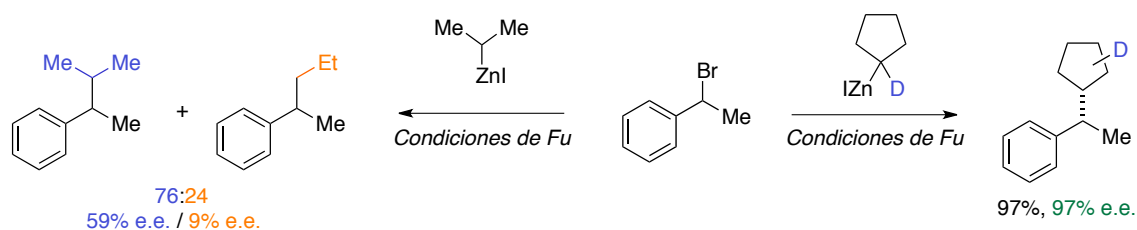
Esquema 59

¹⁶⁷ S. W. Smith, G. C. Fu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 9334-9336.

El acoplamiento de derivados bencílicos requiere ligandos relacionados con Pybox, aunque de naturaleza bidentada en lugar de tridentada. Este caso particular se ha logrado extender a la versión estereoconvergente (**Esquema 60**).¹⁶⁸ El papel del Csl, cuya adición aumenta los rendimientos, no está del todo claro. Bien podría tener un efecto positivo en la transmetalación, de acuerdo con la tesis de Organ, o bien actuaría como fuente de iones yoduro para la formación del yoduro bencílico, por reacción de Finkelstein, antes de que tenga lugar el acoplamiento. Sin embargo, no se aportan datos específicos, con respecto al uso de NaI, CsBr o yoduros bencílicos, que puedan arrojar luz sobre este tema.



Por otro lado, el uso de derivados de Zn secundarios no cíclicos da lugar a los productos de isomerización, con una pérdida notable de enantioselectividad. La realización de este experimento sobre el derivado de ciclopentilzinc marcado isotópicamente con deuterio se traduce en la obtención de una mezcla de 5 isómeros que difieren en la posición relativa del átomo de deuterio (**Esquema 61**). Ambos resultados parecen ser la consecuencia de los procesos de β -eliminación/inserción, reversibles y rápidos, previos a la eliminación reductora.



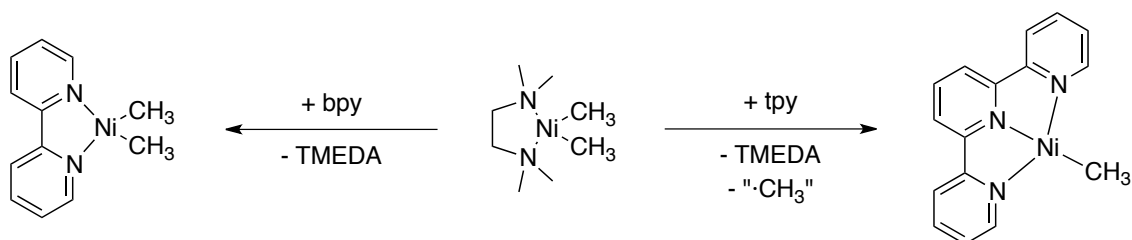
Los procesos de β -eliminación en este tipo de reacciones no han sido estudiados en profundidad. El grupo de Fu propone que tienen lugar en especies de alquilniquel(I), pero aún no hay datos que lo corroboren. Puede resultar curioso constatar que en este caso el uso de un ligando bidentado, en lugar de

¹⁶⁸ J. T. Binder, C. J. Cordier, G. C. Fu *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 17003-17006.

tridentado, es imprescindible, sobre todo teniendo en cuenta que el uso de ligandos bidentados impide controlar los procesos laterales de β -eliminación.

Hasta este punto se puede confirmar que muchos de los trabajos donde se han empleado sistemas catalíticos de Ni presentan datos experimentales indicativos de un mecanismo donde podrían estar involucradas especies radicáticas. Así, la apertura del anillo de los (halometil)ciclopropanos y los procesos estereoconvergentes, que no implican resolución cinética, son algunos de los resultados experimentales que sugieren un mecanismo de esta naturaleza. En particular, una adición oxidante en dos etapas, que involucraría la ruptura homolítica del enlace C-X, se plantea como el camino de reacción más acorde con estas observaciones.

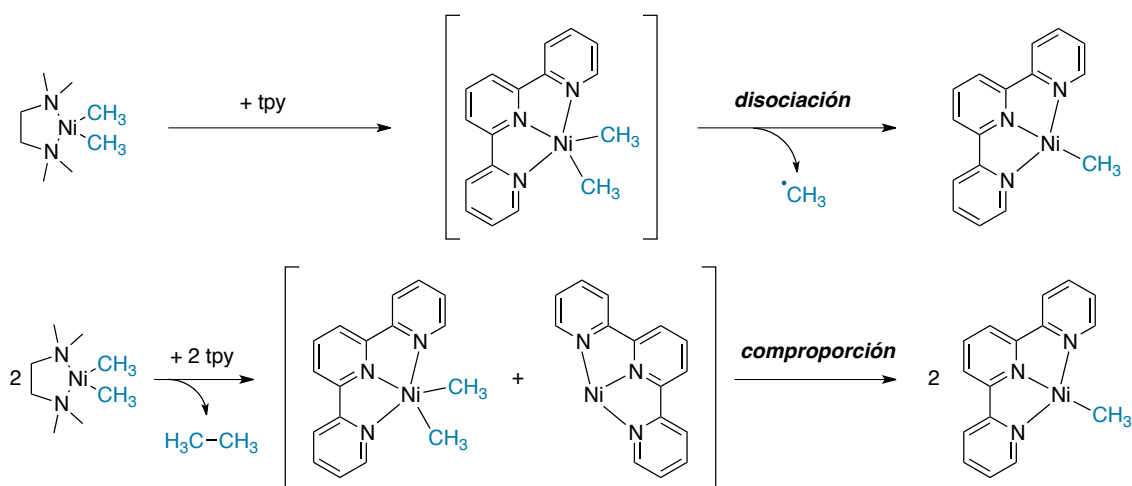
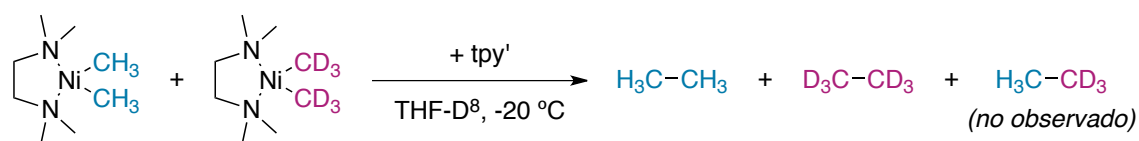
Los estudios encaminados a la comprensión del mecanismo se han llevado a cabo fundamentalmente en los acoplamientos alquilo-alquilo. Las investigaciones del grupo de Vicic sobre la especie catalíticamente activa han sido fundamentales para adquirir una mayor comprensión de dichos procesos. Vicic y colaboradores emplearon satisfactoriamente ligandos polipiridínicos en acoplamientos sencillos entre haluros alquílicos primarios y haluros de alquilzinc.¹⁶⁹ La bajas velocidades de eliminación reductora C-C en complejos planocuartados de dimetilníquel(II) permitieron al grupo de Vicic estudiar el efecto de la adición de un ligando tridentado (**Esquema 62**). Sus observaciones sugerían que las diferencias de comportamiento en la eliminación reductora eran consecuencia de una coordinación adicional al centro metálico.



Esquema 62

Elegantemente y mediante el diseño de experimentos de cruce, empleando complejos con sustituyentes marcados isotópicamente, pudieron concluir que la formación de las especies de Ni(I) tiene lugar por un mecanismo de comproporción (no radicático) y no por un mecanismo disociativo (radicático) o bimolecular (**Esquema 63**).

¹⁶⁹ [a] G. D. Jones, J. L. Martin, C. McFarland, O. R. Allen, R. E. Hall, A. D. Haley, R. J. Brandon, T. Konovalova, P. J. Desrochers, P. Pulay, D. A. Vicic, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 13175-13183.; [b] G. D. Jones, C. McFarland, T. J. Anderson, D. A. Vicic, *Chem. Commun.* **2005**, 4211-4213.; [c] T. J. Anderson, G. D. Jones, D. A. Vicic, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 8100-8101 y corrección *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 11113.



Esquema 63

El complejo metálico de Ni(I)/tpy pudo ser aislado y caracterizado mediante el análisis por difracción de rayos-X. En estado sólido el complejo adquiere una geometría muy próxima a la plano cuadrada, característica de complejos d^8 de Ni(II). Los estudios de EPR en disolución revelan un electrón desapareado localizado fundamentalmente en el ligando. Ambos estudios sugieren que la estructura del complejo se aproxima más a un complejo de Ni(II) con un ligando anión radical.

Adicionalmente, los estudios computacionales a nivel DFT revelan que el orbital ocupado de energía más alta se encuentra fundamentalmente localizado en el ligando (Figura 6).

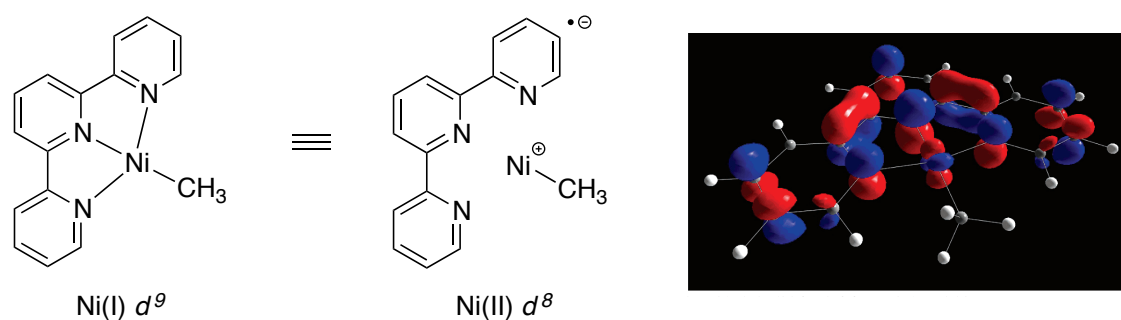
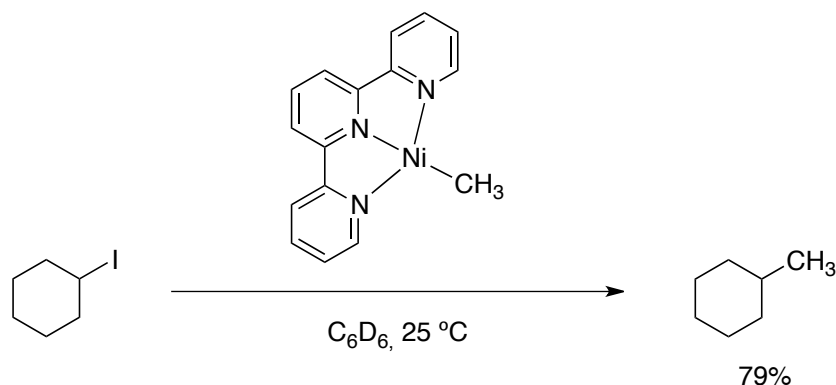


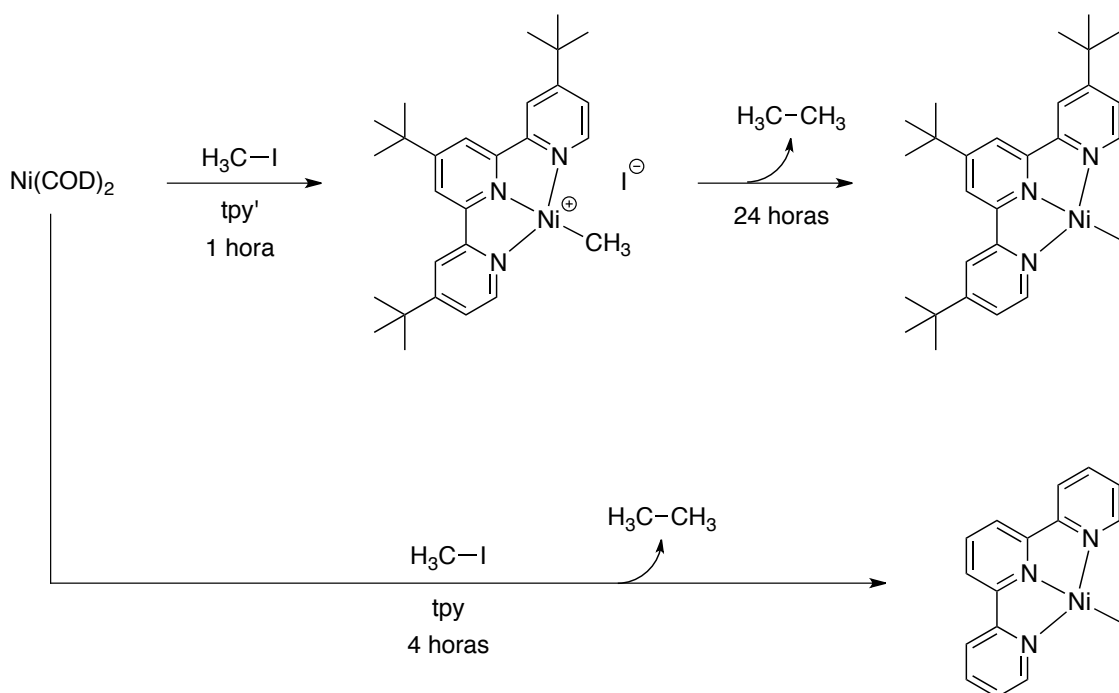
Figura 6

Independientemente de la estructura del complejo, este muestra una gran capacidad para transferir el grupo metilo a un yoduro alquílico (**Esquema 64**).



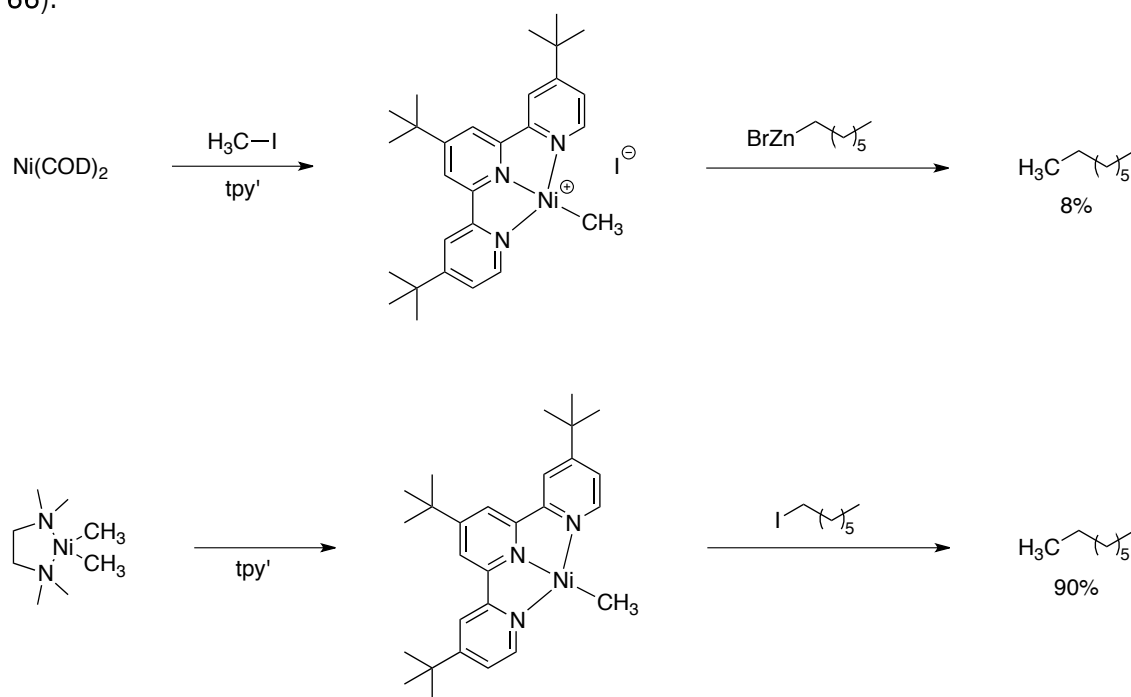
Esquema 64

Por otro lado, el grupo de Vicic estudió la adición oxidante a especies de $Ni(0)$ en presencia de dichos ligandos tridentados. En este caso las diferencias entre tpy y tpy' son notables. El uso de terpiridina con grupos voluminosos rinde fundamentalmente un complejo catiónico de $Ni(II)$. Dicho complejo evoluciona con el tiempo al correspondiente haluro de Ni en estado de oxidación formal uno (**Esquema 65**).



Esquema 65

Desafortunadamente este proceso no ha sido estudiado con la misma profundidad que la eliminación reductora en dialquil níquel(II). No obstante, la posibilidad de aislar dicho complejo y la observación de su ineficacia en procesos de transmetalación, seguida de eliminación reductora, frente a un derivado de Zn tienen una gran repercusión sobre la comprensión mecanística de estos procesos. El análogo de Ni(I) muestra, contrariamente al anterior complejo, un comportamiento excelente en reacciones frente a yoduros alquílicos (**Esquema 66**).

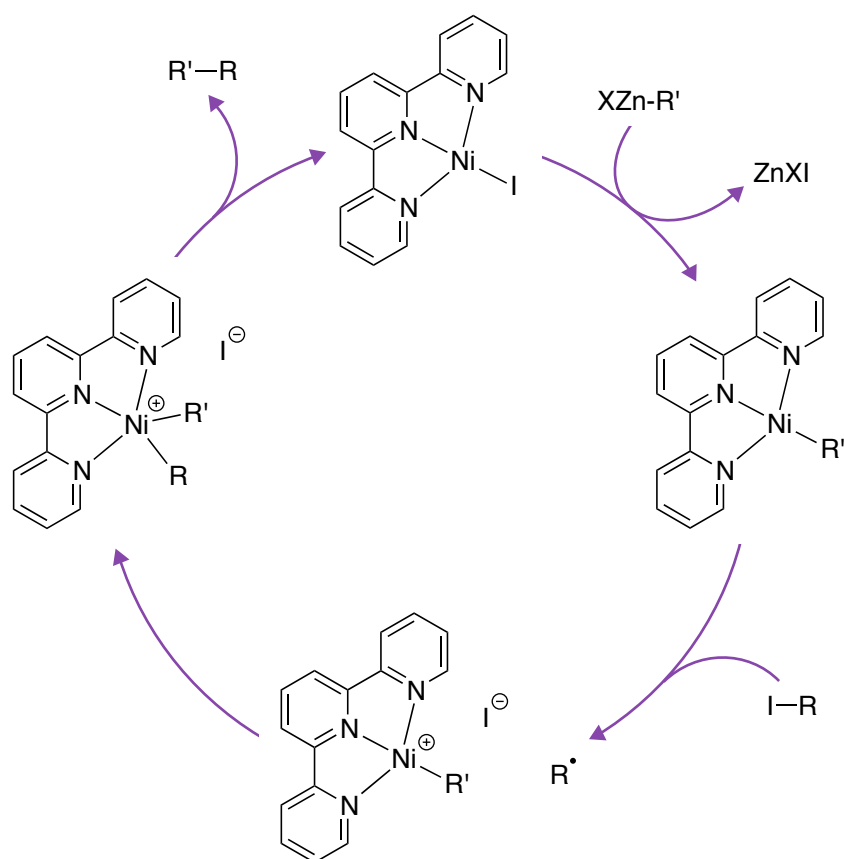


Esquema 66

Este experimento sugiere que un mecanismo clásico de adición oxidante a Ni(0), transmetalación y eliminación reductora sobre especies de Ni(II), es poco probable. Parece más razonable un mecanismo que involucre especies formales de Ni(I). Así, el grupo de Vici plantea un mecanismo para explicar el transcurso de las reacciones de acoplamiento cruzado que comienza por una transmetalación que genera una especie formal de alquil níquel(I). Dicha especie es capaz de oxidarse en presencia de un haluro en un mecanismo de dos etapas que involucra la ruptura homolítica del enlace C-I. La coordinación del radical genera una especie de dialquil níquel(III) que, por eliminación reductora, forma el enlace C-C regenerando la especie catalíticamente activa (**Esquema 67**).

Así, Vici propone una especie intermedia de alquil níquel(II) catiónica donde el yodo se encuentra fuera de la esfera de coordinación como yoduro. La propuesta viene motivada por sus observaciones respecto a la adición oxidante de yodometano a especies de Ni(0). Por el contrario los cálculos computacionales, realizados tanto por Phillips y Lin como por nuestro grupo de investigación, indican la presencia de especies pentacoordinadas y neutras en dicho punto del

mecanismo. Habría que puntualizar, sin embargo, que en *fase gas*, condición en que se realizan los cálculos computacionales, la separación de cargas supone un coste energético muy elevado. Este resultado podría verse modificado por efecto de la solvatación, sin embargo computacionalmente no es factible abordar este problema con garantías, ya que el cálculo del valor de la energía asociada a dicho efecto no resulta fiable.



Esquema 67

Phillips y Lin han estudiado computacionalmente la reacción de Vicic llegando a la conclusión de que la etapa con el estado de transición de mayor energía corresponde a la ruptura homolítica del enlace C-I, la primera etapa de la adición oxidante.¹⁷⁰ En el estudio no se pudo simular el estado de transición de la transmetalación encontrando que se trata de un proceso endotérmico.

Posteriormente Lin ha estudiado computacionalmente las reacciones estereoconvergentes de Fu con bromuros bencílicos.⁷⁹ En este caso los cálculos apuntan a que la formación de un enantiómero frente a su contrario se encuentra controlada por las diferencias en las energías de activación de la eliminación

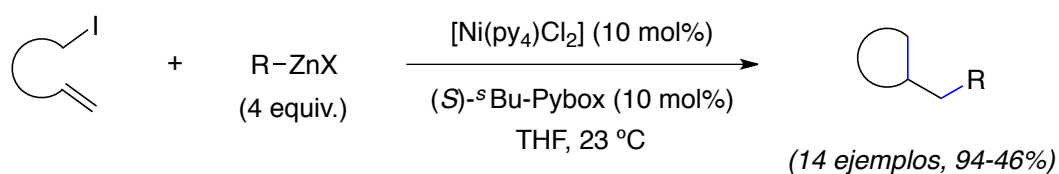
⁷⁹ X. Lin, J. Sun, Y. Xi, D. Lin, *Organometallics* **2011**, 30, 3284-3292.

¹⁷⁰ X. Lin, D. L. Phillips, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 3680-3688.

reductora. No obstante los cálculos no están muy claros e involucrarían una etapa reversible de colapso del radical con la especie de Ni(II).

En nuestro grupo de investigación hemos aprovechado la capacidad de los complejos de Ni de sufrir adiciones oxidantes, con ruptura homolítica del enlace C-X, para desarrollar procesos en cascada de ciclación-acoplamiento (**Esquema 68**).

Dichos procesos aprovechan, por un lado, la formación de radicales y su capacidad para producir ciclaciones y, por otro, la capacidad de los intermedios cíclicos resultantes para intervenir en acoplamientos de tipo Negishi. Por tanto, en una única etapa sintética se forman dos nuevos enlaces $C(sp^3)-C(sp^3)$ y se consigue acceder, de esta forma, a productos con una notable complejidad estructural a partir de sustratos fácilmente accesibles.¹⁷¹



Esquema 68

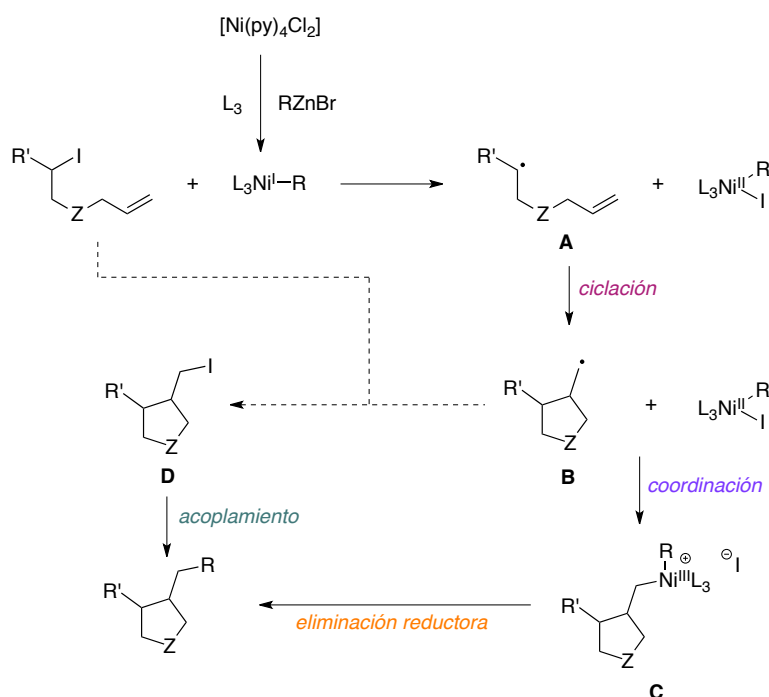
Los experimentos con relojes radicálicos indican que el colapso de radical con la especie de Ni tiene una velocidad comparable a la de un proceso unimolecular de velocidad aproximada 10^7 s^{-1} (**Tabla 4**).

Tabla 4

Sustrato	Producto	k [s ⁻¹]	rend. [%]
		$2.3 \cdot 10^5$	41
		$9 \cdot 10^6$	25
		$6.7 \cdot 10^7$	63

¹⁷¹ V. B. Phapale, E. Buñuel, M. García-Iglesias, D. J. Cárdenas, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 8790-8795.

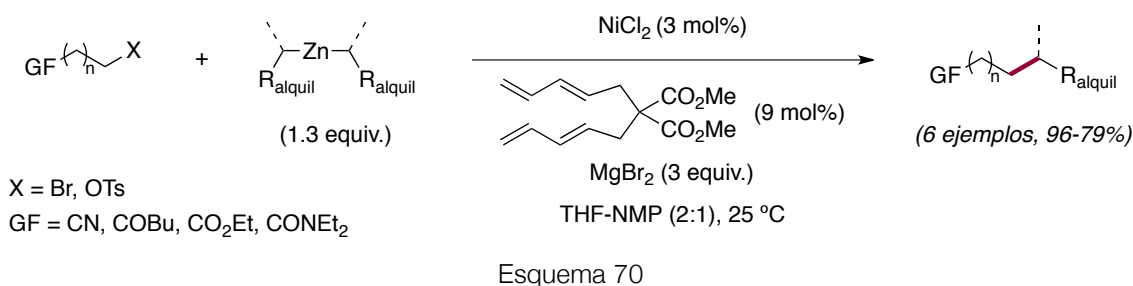
Pero dicha velocidad puede no ser tan alta como para evitar que el radical generado (**A**) tenga un tiempo de vida lo suficientemente largo para sufrir transformaciones típicas de un radical libre y generar el correspondiente derivado cíclico (**B**). Posteriormente **B** podría evolucionar o bien por coordinación a la especie de Ni(II) formando un complejo de Ni(III) (**C**) o bien por abstracción del haluro del producto de partida formando **D**. Por un lado eliminación reductora C-C en la especie de Ni(III) daría lugar al producto de ciclación-acoplamiento, por otro el producto **D** podría participar en un proceso de acoplamiento cruzado justificando la formación del producto de reacción (**Esquema 69**).



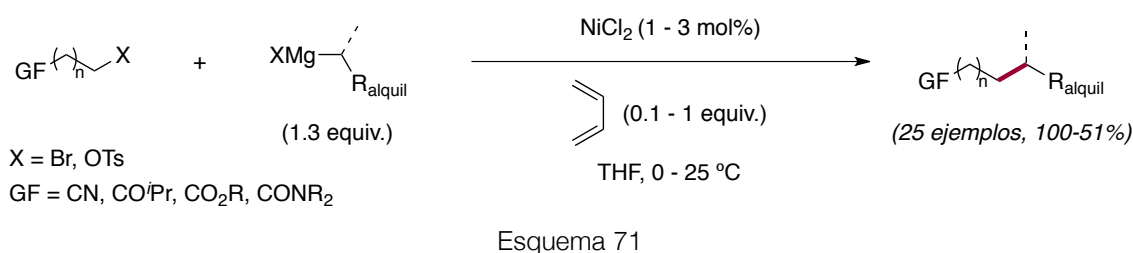
Esquema 69

Por último, en relación con las reacciones de Negishi, merece la pena mencionar el trabajo del Kambe y colaboradores, que empleando tetraenos como ligandos han conseguido diseñar un sistema catalítico muy eficaz (**Esquema 70**).⁸⁴ En este caso es necesario emplear derivados de dialquilzinc generalmente primarios, aunque también se recoge un ejemplo con secundarios en el que no se observa isomerización. Además en dicha publicación se describe la aplicación de esta metodología para activar un enlace C-O, con un grupo tosilato como grupo saliente.

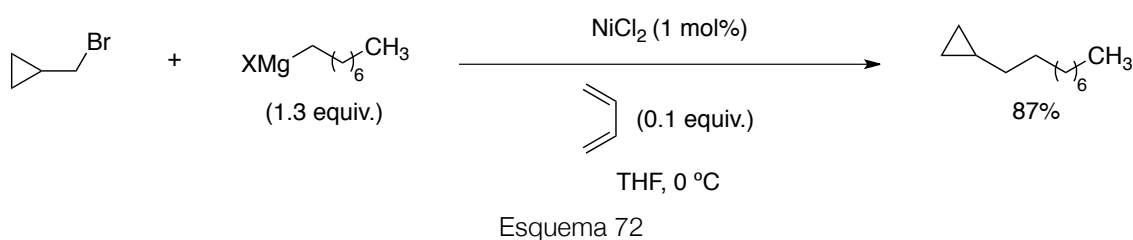
⁸⁴ J. Terao, H. Todo, A. Ikumi, H. Watanabe, A. Ikumi, N. Kambe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 6180-6182.



El grupo de Kambe ha empleado esta misma estrategia para las reacciones de tipo Kumada (**Esquema 71**).^{83,172}



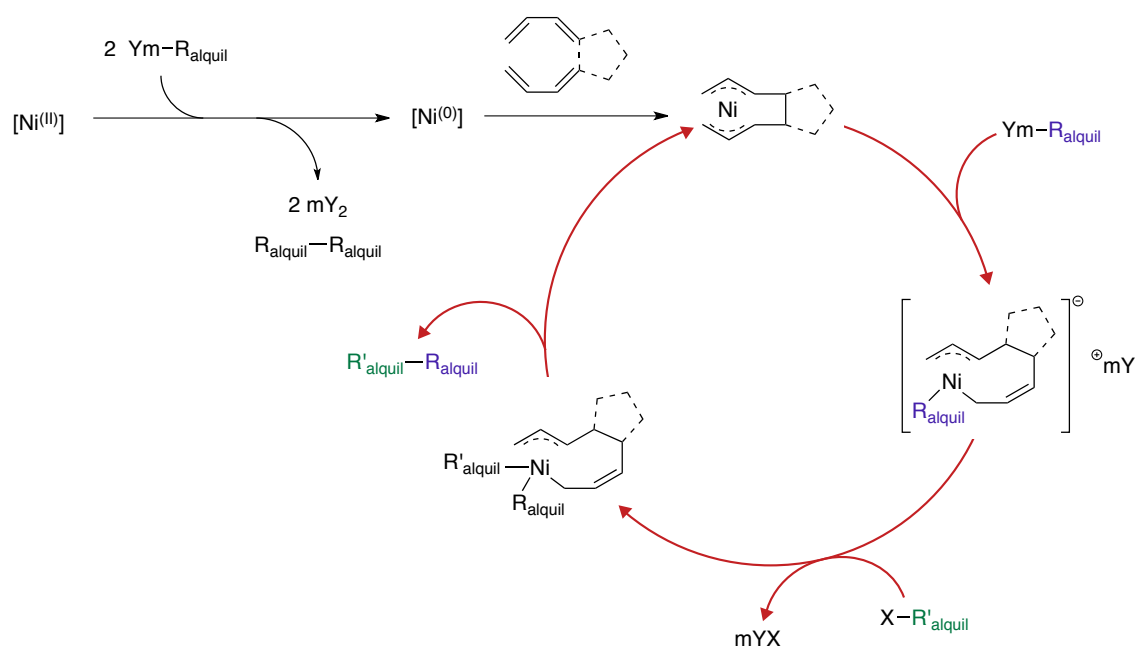
Lo interesante de este método es que parece transcurrir por un mecanismo diferente al implicado en los casos descritos anteriormente, sin implicar la ruptura homolítica del enlace C-X, lo que podría ser la razón por la que hasta el momento es el único que ha permitido obtener resultados positivos con tosilatos (**Esquema 72**).



En este sentido, la conocida capacidad del Ni de producir ciclometalaciones oxidantes, llevó a Kambe y colaboradores a proponer un mecanismo Ni(II)/Ni(IV) donde la adición oxidante parece no tener lugar por ruptura homolítica del enlace carbono-grupo saliente (**Esquema 73**).

⁸³ J. Terao, H. Watanabe, A. Ikumi, H. Kuniyasu, N. Kambe, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 4222-4223.

¹⁷² [a] S. P. Singh, J. Terao, N. Kambe, *Tetrahedron* **2009**, 50, 5644-5646.; [b] J. Terao, Y. Naitoh, H. Kuniyasu, N. Kambe, *Chem. Commun.* **2007**, 825-827.



Esquema 73

Recientemente Chass, Fang y colaboradores han estudiado computacionalmente la viabilidad de este mecanismo y los procesos de β -eliminación en el intermedio de $Ni(IV)$, que resultan desfavorables energéticamente con respecto a la eliminación reductora.¹⁷³

En los últimos años las reacciones de tipo Kumada están cobrando importancia en los acoplamientos alquilo-alquilo, gracias a las nuevas metodologías que permiten la presencia de grupos funcionales tradicionalmente incompatibles con el uso de reactivos de Grignard. A esto se une el hecho de que el grupo de Knochel ha conseguido sintetizar alquilmagnesianos funcionalizados. Aunque hasta el momento este procedimiento se encuentra limitado a la preparación de ciclopropilmagnesianos, no deja de ser un logro substancial y prometedor.^{81b}

Una estrategia muy interesante, en reacciones de tipo Kumada catalizadas por Ni , ha sido la empleada por el grupo de Hu. Recordemos que los complejos de tipo Vicic de $Ni(I)$ se asemejan estructuralmente a un complejo de $Ni(II)$ con un ligando anión radical Hu y colaboradores ha sintetizado complejos neutros de $Ni(II)$, con ligandos puramente aniónicos, activos en acoplamientos cruzados alquilo-alquilo (Figura 7).¹⁷⁴

⁸¹ [b] P. Knochel, W. Dohle, N. Gommermann, F. F. Kneisel, F. Kopp, T. Korn, I. Sapountzis, V. A. Vu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 4302-4320.

¹⁷³ G. A. Chass, E. A. B. Kantchev, D.-C. Fang, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 2727-2729.

¹⁷⁴ Z. Csok, O. Vechorkin, S. B. Harkins, R. Scopelliti, X. Hu, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 8156-8157.

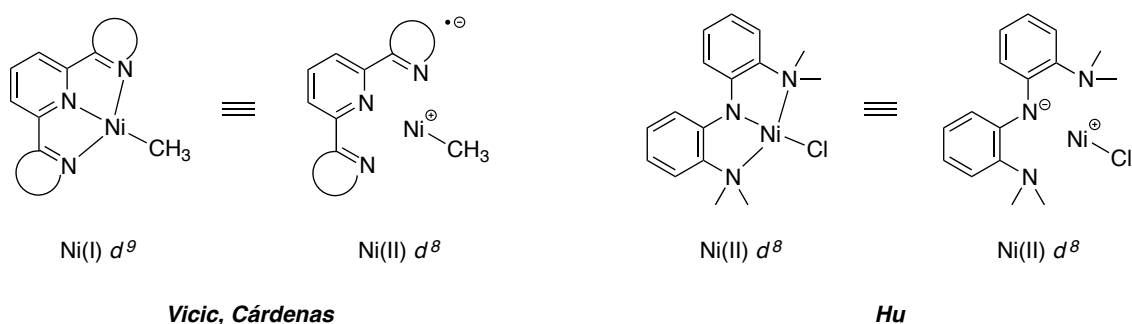
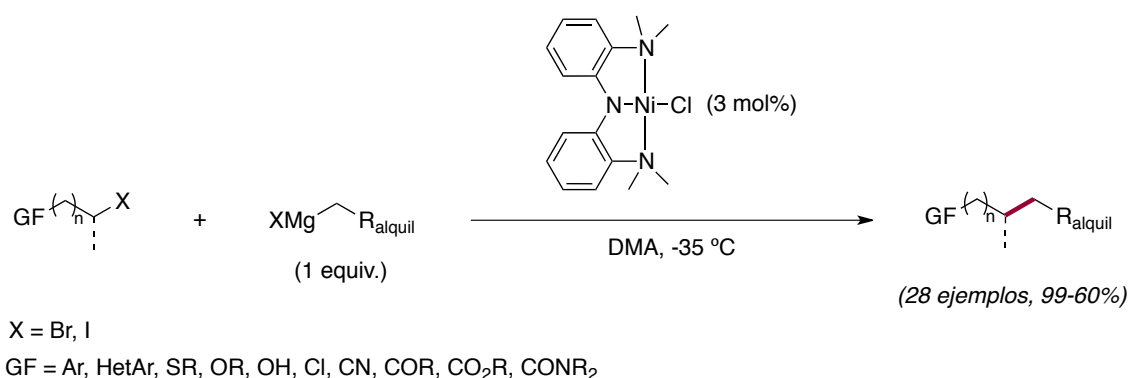


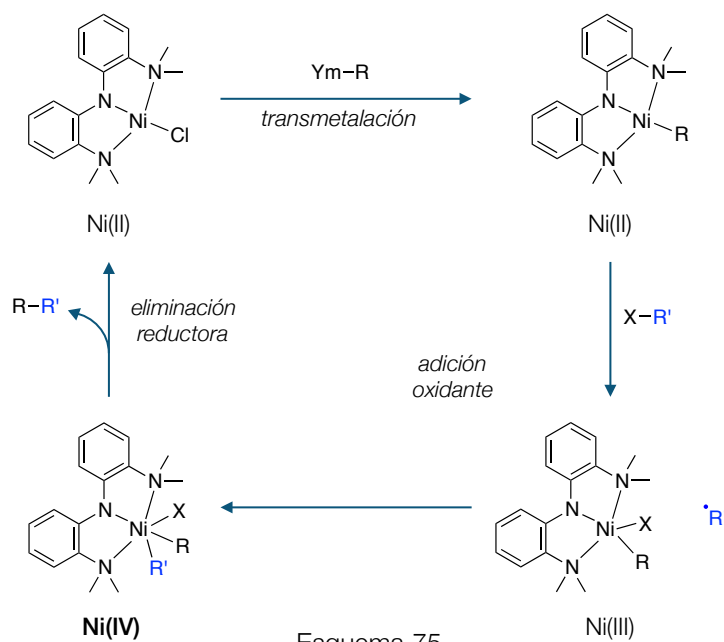
Figura 7

El catalizador de Hu ha mostrado su eficacia en este tipo de acoplamientos cruzados (**Esquema 74**) y no solo en los acoplamientos alquilo-arilo.

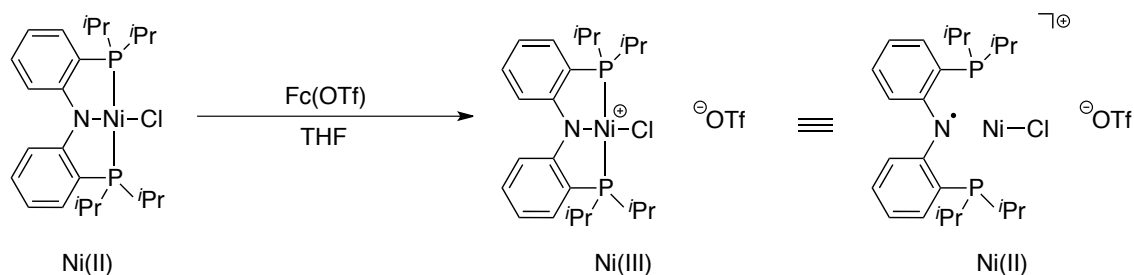


Esquema 74

En un principio el mecanismo propuesto es similar al de los acoplamientos alquilo-alquilo de tipo Negishi, formalmente de tipo Ni(I)/(Ni(III)). La diferencia fundamental reside en que el mecanismo propuesto por el grupo de Hu precisa de la intervención de una especie de Ni(IV) (**Esquema 75**).

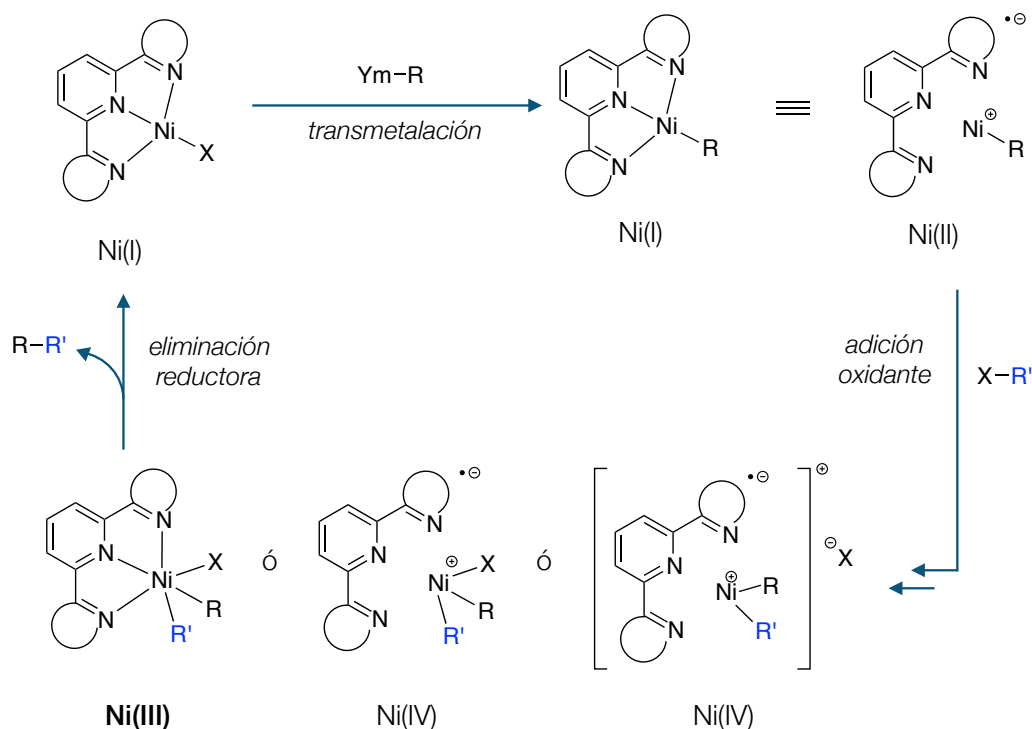


Recientemente, en base a las observaciones de Szilagy, Mindiola y colaboradores¹⁷⁵ para el complejo análogo de fósforo, Hu¹⁷⁶ sugiere que el estado de oxidación del centro metálico podría ser menor dada la capacidad de ese tipo de ligando para estabilizar especies oxidadas mediante la deslocalización de la carga positiva, actuando como una especie catión radical (**Esquema 76**).



Esquema 76

Por otro lado, en un mecanismo formal tipo de $\text{Ni(I)}/\text{Ni(III)}$ la formación de esa especie puede estar favorecida por reducción del Ni(IV) a Ni(III) por parte del ligando radical (**Esquema 77**).

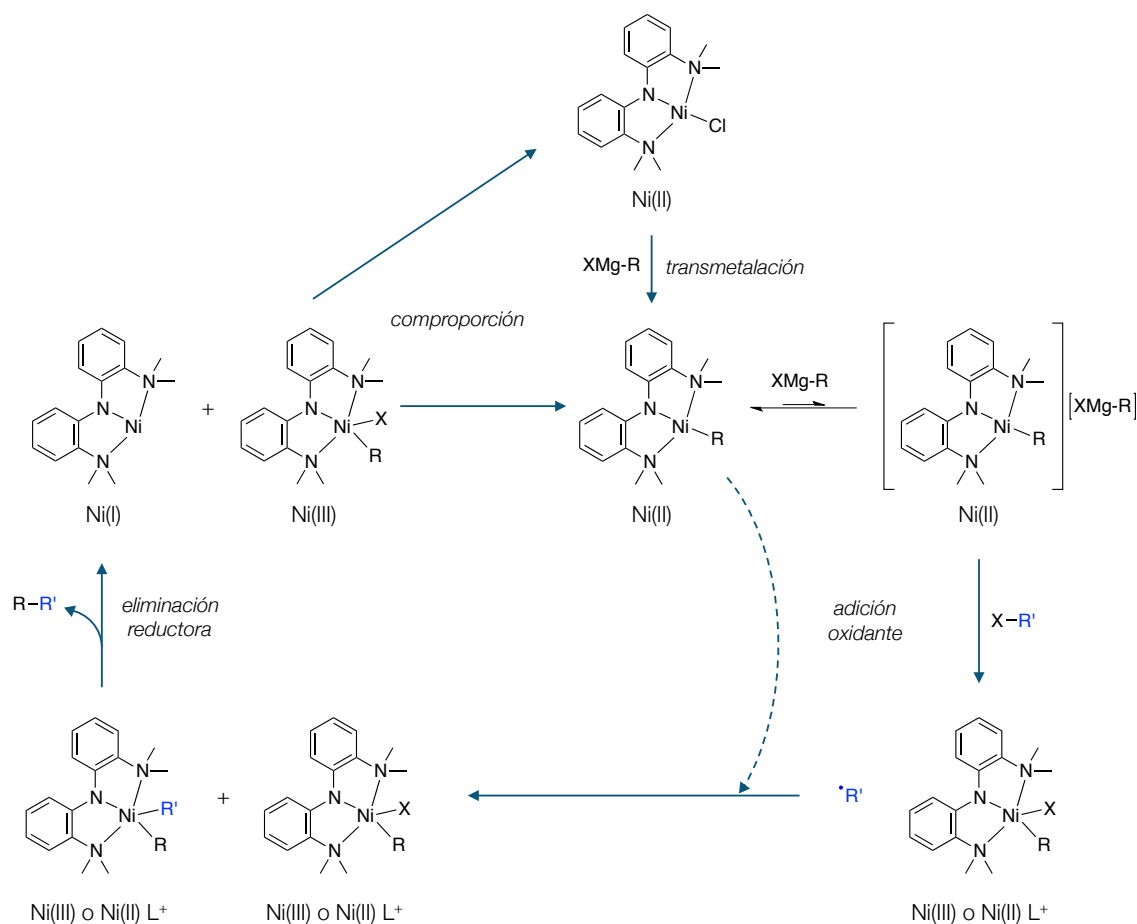


Esquema 77

¹⁷⁵ D. Adhikari, S. Mossin, F. Basuli, J. C. Huffman, R. K. Szilagy, K. Meyer, D. J. Mindiola, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 3676-3682.

¹⁷⁶ X. Hu, *Chem. Sci.* **2011**, 2, 1867-1886.

Nuevos estudios mecanísticos, realizados en el grupo de Hu, sugieren un ciclo catalítico donde estarían involucradas dos especies de Ni en diferentes estados de oxidación (**Esquema 78**). En este caso nunca se alcanza el estado de oxidación formal IV, disipándose el radical en el seno de la reacción y coordinándose con una especie de Ni(II) para formar otra especie de Ni(III), que es la responsable de la eliminación reductora.



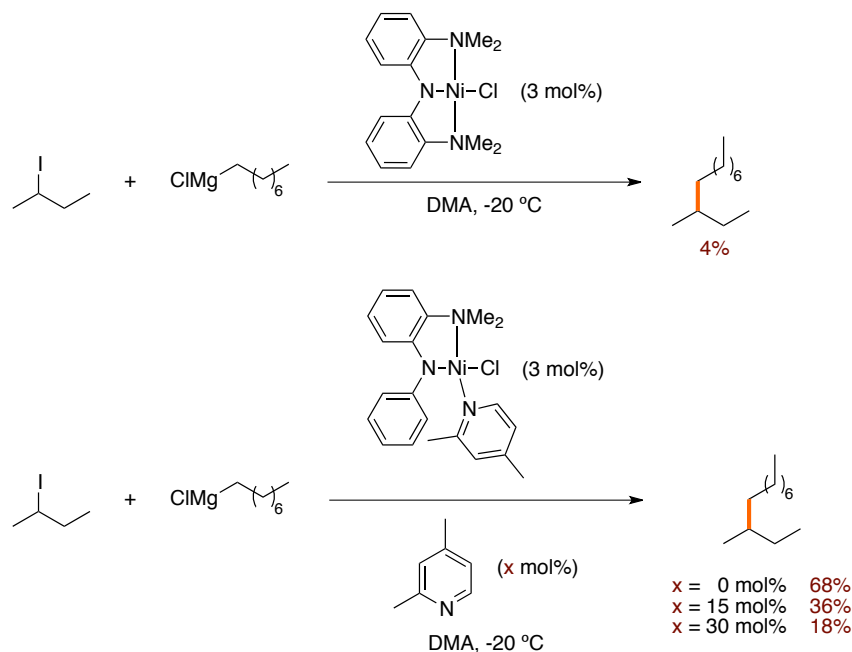
Esquema 78

El uso de haluros o de reactivos de Grignard secundarios ha tenido también mucho interés tanto desde el punto de vista sintético como conceptual. El grupo de Hu, en lo que se refiere al empleo de haluros secundarios ha observado que, en algunos casos particulares, los acoplamientos transcurren con mayor rendimiento mediante el empleo de ligandos bidentados, en lugar de tridentados.

Como ya se apuntó anteriormente, el uso de sistemas con un ligando bidentado en lugar de tridentado, puede afectar significativamente al transcurso de la reacción.⁸² En este sentido se observó que la adición, sobre el complejo bidentado, de cantidades crecientes de un compuesto que puede actuar como ligando monodentado provoca la inhibición de la reacción (**Esquema 79**).

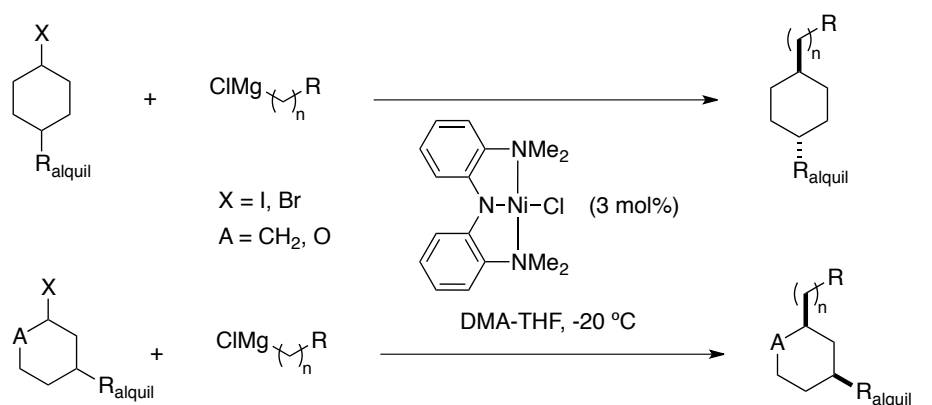
⁸² P. Ren, O. Vechorkin, K. von Allmen, R. Scopelliti, X. Hu, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 7084-7095.

Esto resulta muy significativo, ya que sugiere que durante el transcurso de la reacción se requiere la generación de una vacante de coordinación en la especie de Ni.



Esquema 79

Sin embargo, este nuevo tipo de ligando bidentado no ha tenido muchas aplicaciones prácticas, restringiéndose su empleo a algunos sustratos específicos. De nuevo el catalizador con el ligando tridentado ha proporcionado los mejores resultados, en general, en acoplamientos con haluros secundarios cíclicos, que transcurren con diastereoselectividades muy elevadas (**Esquema 80**).¹⁷⁷



20 ejemplos (93-52%)

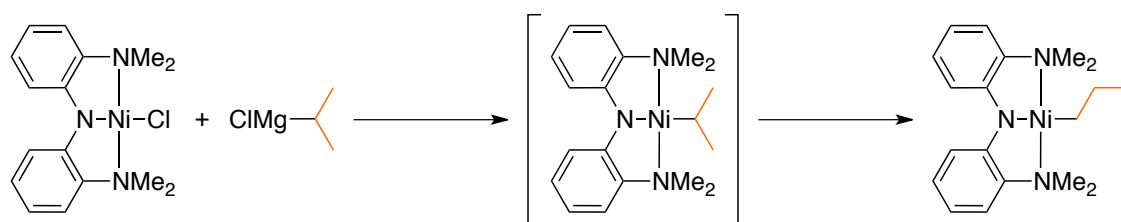
r.d. > 90:10

Esquema 80

¹⁷⁷ P. M. Pérez-García, T. Di Franco, A. Orsino, P. Ren, X. Hu, *Org. Lett.* **2012**, 14, 4286-4289.

Independientemente de la mezcla de diastereoisómeros inicial, con un sustrato modelo, la reacción converge a la misma proporción de diastereoisómeros. Esto está de acuerdo con un mecanismo radicalico donde la información estereoquímica del carbono unido a yodo se pierde en el transcurso de la reacción.

Por último, las observaciones respecto al empleo de reactivos de Grignard secundarios, que no se han podido emplear con éxito en estas condiciones, revelan la existencia de procesos de β -eliminación/inserción en los intermedios de Ni(II) (Esquema 81).



Esquema 81

Dado que en la mayoría de los procesos catalizados por Ni se propone una primera etapa de la transmetalación, la propuesta de que los procesos de β -eliminación tienen lugar en la especie transmetalada, pero no oxidada, podría explicar el hecho de que sea posible acoplar electrófilos secundarios y, sin embargo, en muy pocos casos se puedan emplear nucleófilos de la misma naturaleza. Además, los estudios computacionales de Chass, Fang y colaboradores corroboran que la β -eliminación en complejos oxidados de Ni(IV) es más desfavorable que los procesos de eliminación reductora.

En definitiva, las reacciones catalizadas por Ni han dado un gran impulso a los acoplamientos alquilo-alquilo. Los ligandos con N como átomos dadores, tanto bidentados como tridentados, han sido esenciales en el desarrollo de este tipo de procesos. Las novedades mecanísticas que introducen los acoplamientos cruzados catalizados por Ni, con respecto al Pd, con una transmetalación que precede a la adición oxidante y estados de oxidación formales distintos de los habituales Ni(0) o Ni(II) pueden ser la clave del éxito de este tipo de procesos. Así, estos sistemas catalíticos han mostrado su eficacia en reacciones de tipo Negishi y de tipo Suzuki, además de en procesos de tipo Kumada compatibles con grupos funcionales.

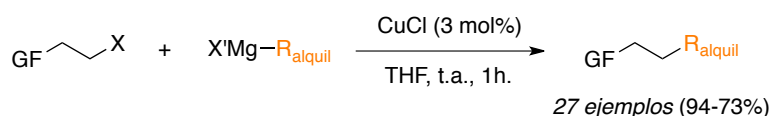
Como se ha comentado en otros apartados de esta introducción, los recientes avances en la síntesis de reactivos de Grignard funcionalizados y el descubrimiento de sistemas catalíticos que posibilitan sus reacciones de acoplamiento cruzado en presencia de grupos funcionales, han ocasionado un

repunte de la notoriedad de las reacciones de tipo Kumada en los procesos de acoplamiento. El Ni se ha convertido en un metal valioso en los acoplamientos alquilo-alquilo de tipo Kumada. Pero no solo este, en general los metales de la primera serie de transición están suscitando un gran interés como alternativa al Pd en las reacciones de acoplamiento. A continuación se recogerán los últimos avances en este tipo de química con sistemas catalíticos basados en otros metales, como Cu, Co y Fe.

1.4.3 Reacciones catalizadas por cobre.

Los acoplamientos cruzados entre un haluro de alquilo y un alquilmagnesiano se conocen desde las versiones catalíticas de Kochi o la versión estequiométrica de Corey-House. No obstante, en los últimos años han aparecido otras versiones que emplean cantidades catalíticas de Cu con muy buenos resultados en cuanto a generalidad de la reacción.¹⁷⁸ Cabe destacar, además, que el desarrollo de estos procesos se ha extendido al uso de alquilmagnesianos de naturaleza secundaria o terciaria con éxito (**Esquema 82**).

X. Hu

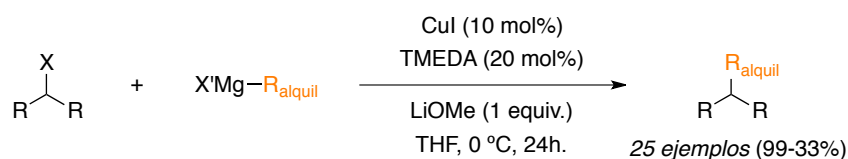


X = I o Br

GF: éster, amida, ac. carboxílico, nitrilo, éter, acetal, alcohol, *N*-Boc

R_{alquil}: primario, secundario y terciario

L. Liu



X = Br, OTs

R = alquilo o H

R_{alquil}: primario, secundario y terciario

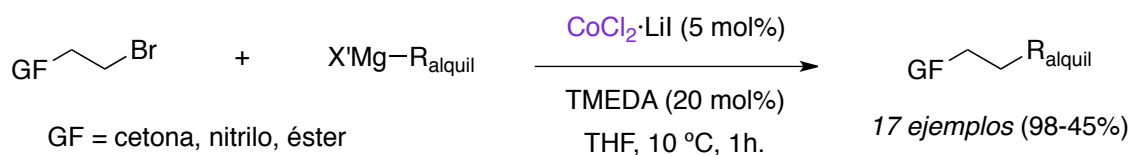
Esquema 82

El uso de ligandos aún no ha sido implementado y, aunque parece que los aditivos podrían estabilizar o solubilizar especies de Cu todavía no han demostrado tener un peso relevante en el transcurso de la reacción catalítica.

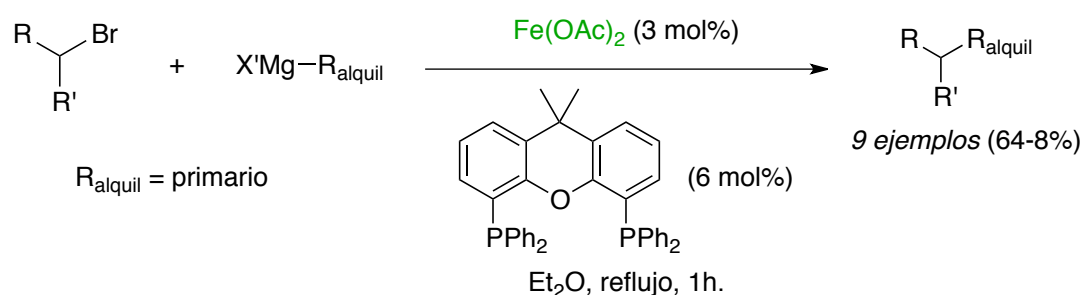
¹⁷⁸ [a] P. Ren, L.-A. Stern, X. Hu, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 9110-9113; [b] C.-T. Yang, Z.-Q. Zhang, J. Liang, J.-H. Liu, X.-Y. Lu, H.-H. Chen, L. Liu, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 11124-11127.

1.4.4 Reacciones catalizadas por hierro o cobalto.

Actualmente, el empleo de estos metales de transición en la formación de enlaces $C(sp^3)-C(sp^3)$ mediante reacciones de acoplamiento cruzado se encuentra escasamente investigado; son muy pocos los trabajos que han conseguido emplear Co o Fe de manera eficaz para tales fines. Destacar los trabajos en acoplamientos de tipo Kumada de Cahiez¹⁷⁹ y colaboradores en química de Co (Esquema 83) y del grupo de Chai¹⁸⁰ en catálisis con Fe (Esquema 84).



Esquema 83



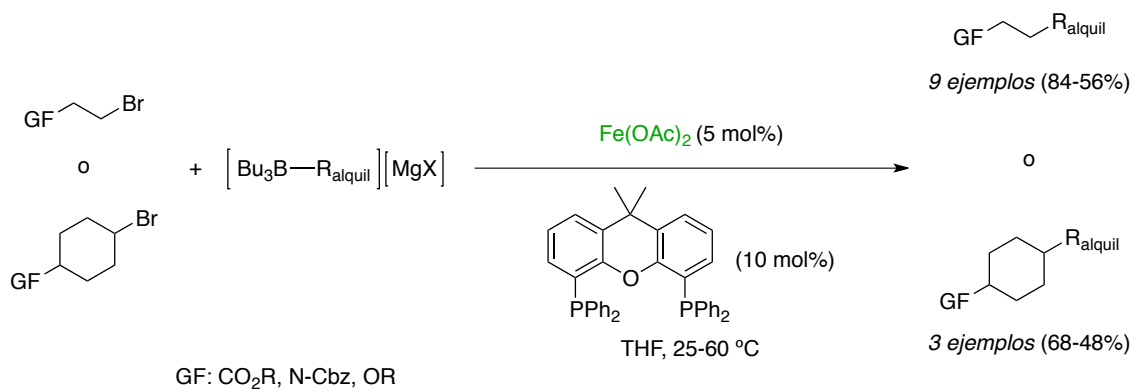
Esquema 84

Recientemente el grupo de Nakamura ha aprovechado su experiencia en acoplamientos cruzados catalizados con Fe para estudiar los acoplamientos alquilo-alquilo de tipo Suzuki (Esquema 85).¹⁸¹ En este caso la metodología entraña la participación de boratos como agentes de transmetalación y de un sistema catalítico muy similar al desarrollado por Chai. Los resultados obtenidos resultan sobresalientes y auguran un gran futuro al empleo de Fe en este tipo de procesos.

¹⁷⁹ G. Cahiez, C. Chaboche, C. Duplais, A. Giulliani, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 1484-1488.

¹⁸⁰ K. G. Dongol, H. Koh, M. Sau and C. L. L. Chai, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 1015-1018.

¹⁸¹ T. Hatakeyama, T. Hashimoto, K. K. A. D. S. Kathriarachchi, T. Zenmyo, H. Seike, M. Nakamura, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 8834-8837.



Esquema 85

OBJETIVOS

2. Objetivos.

2.1 - En el primer punto de la tesis doctoral nos planteamos el desarrollo de un sistema catalítico basado en Ni que permitiese de manera general llevar a cabo acoplamientos cruzados entre haluros de arilo y reactivos de alquilzinc (**Esquema 86**).



Esquema 86

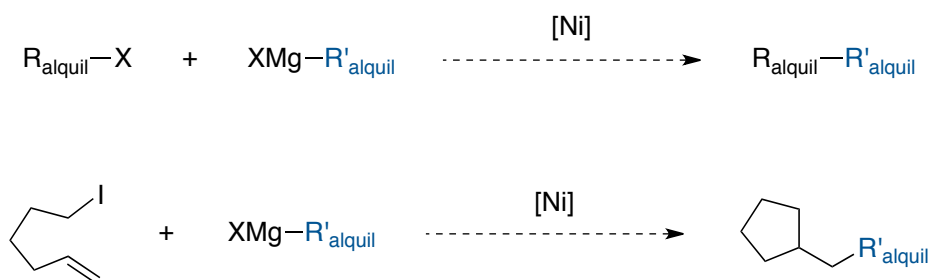
Una amplia revisión bibliográfica realizada reveló que este tipo de acoplamientos aún se encontraban muy limitados en cuanto a la generalidad en los sustratos. Hasta ese momento los trabajos que empleaban Ni en lugar de Pd como catalizador no habían conseguido tampoco resolver dicho problema de manera óptima.

No obstante los trabajos en catálisis con Ni en otro tipo de acoplamientos y nuestra propia experiencia dentro de nuestro grupo de investigación en reacciones de tipo Negishi catalizadas por Ni, demostraban el enorme potencial de dicho metal para este tipo de reacciones en acoplamientos cruzados.

2.2 - Los recientes avances en los acoplamientos $\text{C}(sp^3)\text{-C}(sp^3)$ de tipo Kumada en catálisis con Ni, sumados a los estudios mas consolidados en otros procesos como de tipo Negishi o de tipo Suzuki, sugerían la posibilidad de desarrollar sistemas catalíticos sencillos, basados en Ni(I), que permitiesen realizar acoplamiento alquilo-alquilo compatibles con la presencia de grupos funcionales empleando reactivos de Grignard.

Además, las propuestas mecanísticas mas aceptadas indicaban que se podrían emplear dichos sistemas catalíticos a procesos en cascada de ciclación-acoplamiento, una concepto ya probado eficazmente en nuestro grupo de investigación en reacciones de tipo Negishi.

Con ello, como segundo objetivo de esta tesis doctoral nos planteamos la evaluación de sistemas catalíticos basados en Ni en acoplamientos alquilo-alquilo de tipo Kumada y su expansión a procesos en cascada (**Esquema 87**).



Esquema 87

2.3 - El reciente auge de la química del Fe aplicada a las reacciones de acoplamiento cruzado de tipo Kumada no llevó a plantearnos la capacidad de este metal para su uso en la formación de enlaces $\text{C}(sp^3)\text{-C}(sp^3)$.

Aunque se trataba de un tema muy poco desarrollado, nuestra experiencia en catálisis con Ni(I) y los trabajos publicados en acoplamiento alquilo-arilo y arilo-alquilo sugerían la posibilidad de desarrollar procesos similares empleando catalizadores de Fe.

Por ello, como tercer y último objetivo de esta tesis doctoral, nos propusimos evaluar el comportamiento de la catálisis con Fe en acoplamientos $\text{C}(sp^3)\text{-C}(sp^3)$ empleando reactivos de Grignard (**Esquema 88**).



Esquema 88

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

3. Discusión de resultados.

3.1 Reacciones de acoplamiento cruzado entre yoduros de arilo y haluros de alquilzinc catalizadas por Ni.

Como se ha intentado reflejar en la introducción, la formación de un enlace entre un resto arilo y otro alquilo por acoplamiento cruzado todavía suponía un reto, los problemas asociados a este objetivo aún no se encontraban completamente resueltos, lo que dejaba margen a la investigación en el área.

Los catalizadores de Pd han demostrado su amplia aplicación en este tipo de reacciones empleando nucleófilos alquílicos primarios. Aunque no se ha conseguido generalizar su uso en el caso de nucleófilos secundarios, este problema ha sido parcialmente resuelto durante el transcurso de nuestras investigaciones. En el caso del Pd, los ligandos muy dadores y voluminosos, como trialquilfosfinas y carbenos tipo NHC, son los que han proporcionado mejores resultados en este tipo concreto de acoplamientos.

En el caso del Ni, los resultados iniciales auguraban su enorme potencial en este tipo de acoplamientos y una gran capacidad de mejora frente a los resultados previamente descritos, claramente restringidos a una clase determinada de sustratos. Los avances en la química del Ni(II), relacionada con ligandos π -aceptores, suponían una herramienta muy útil en la formación de diversos tipos de enlaces, que hemos querido aprovechar en nuestras investigaciones para la formación de enlaces arilo-alquilo. Estos ligandos, de tipo Pybox o tpy, han demostrado una elevada eficiencia en reacciones de tipo Negishi, donde los trabajos publicados demuestran una elevada compatibilidad con grupos funcionales en condiciones suaves de reacción. Es por ello por lo que decidimos combinar ambas estrategias, el uso de ligandos π -aceptores en catálisis con Ni y agentes de transmetalación de Zn, para llevar a cabo nuestras investigaciones.

Como reacción modelo, para la optimización del sistema catalítico, se eligió la reacción entre el 4-yodoanisol y el bromuro de (2-(1,3-dioxolan-2-il)etil)zinc. La elección del electrófilo vino motivada por la presencia del grupo metoxi que permitía, mediante experimentos de RMN ^1H , el análisis cualitativo, rápido y sencillo, de la variedad de productos derivados del electrófilo resultantes del transcurso de la reacción. Por otro lado, los haluros aromáticos con grupos electrodadores suelen conducir a peores resultados en este tipo de acoplamientos, por lo que una optimización aceptable con este sustrato podría proporcionar indicios favorables sobre la generalidad de la reacción.

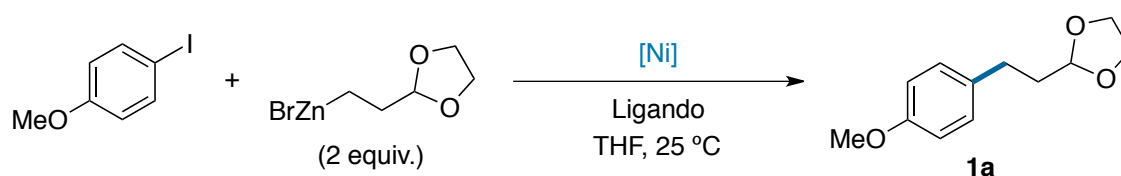
El tipo de nucleófilo empleado en la optimización se eligió considerando los alquilzinc disponibles comercialmente que además pudiesen conferir una polaridad adecuada al producto de acoplamiento, para facilitar su aislamiento mediante cromatografía en columna y su separación de los subproductos típicos

de las reacciones de acoplamiento, tales como los productos de deshalogenación u homoacoplamiento del electrófilo.

Con el fin de optimizar las condiciones de reacción se realizaron una serie de experimentos variando tanto las fuentes de Ni como los ligandos. Se emplearon precatalizadores de Ni(0) y Ni(II) así como diferentes tipos de ligandos, fundamentalmente de tipo piridínicos tanto bidentados como tridentados. También se evaluó el comportamiento de la trifenilfosfina para intentar obtener información sobre el comportamiento de este tipo de ligandos en las condiciones de reacción.

El resultado de este proceso de optimización queda reflejado en la tabla que se muestra a continuación (**Tabla 5**).

Tabla 5



Entrada	[Ni] (mol%)	Ligando (mol%)	t (h.)	Rendimiento (%) ^a
1	Ni(COD) ₂ (10%)	(S)- ^s Bu-Pybox (10%)	2	58
2	Ni(COD) ₂ (10%)	tpy (10%)	2	55
3	Ni(COD) ₂ (10%)	bpy (10%)	2	43
4	Ni(py) ₄ Cl ₂ (5%)	PPh ₃ (10%)	7	54
5	Ni(py) ₄ Cl ₂ (10%)	(S)- ^s Bu-Pybox (10%)	2	67
6	Ni(py) ₄ Cl ₂ (10%)	tpy (10%)	2	61
7	Ni(py) ₄ Cl ₂ (10%)	bpy (10%)	2	80
8	Ni(py) ₄ Cl ₂ (3%)	bpy (3%)	3.5	80
9	Ni(py) ₄ Cl ₂ (0.3%)	bpy (0.3%)	8	80
10	Ni(py) ₄ Cl ₂ (0.03%)	bpy (0.03%)	24	48
11	Ni(PPh ₃) ₂ Cl ₂ (3%)	-----	18	39
12	Ni(py) ₄ Cl ₂ (3%)	-----	7	48 ^b

[a] Rendimientos de los productos aislados por cromatografía en columna. [b] Reacción incompleta

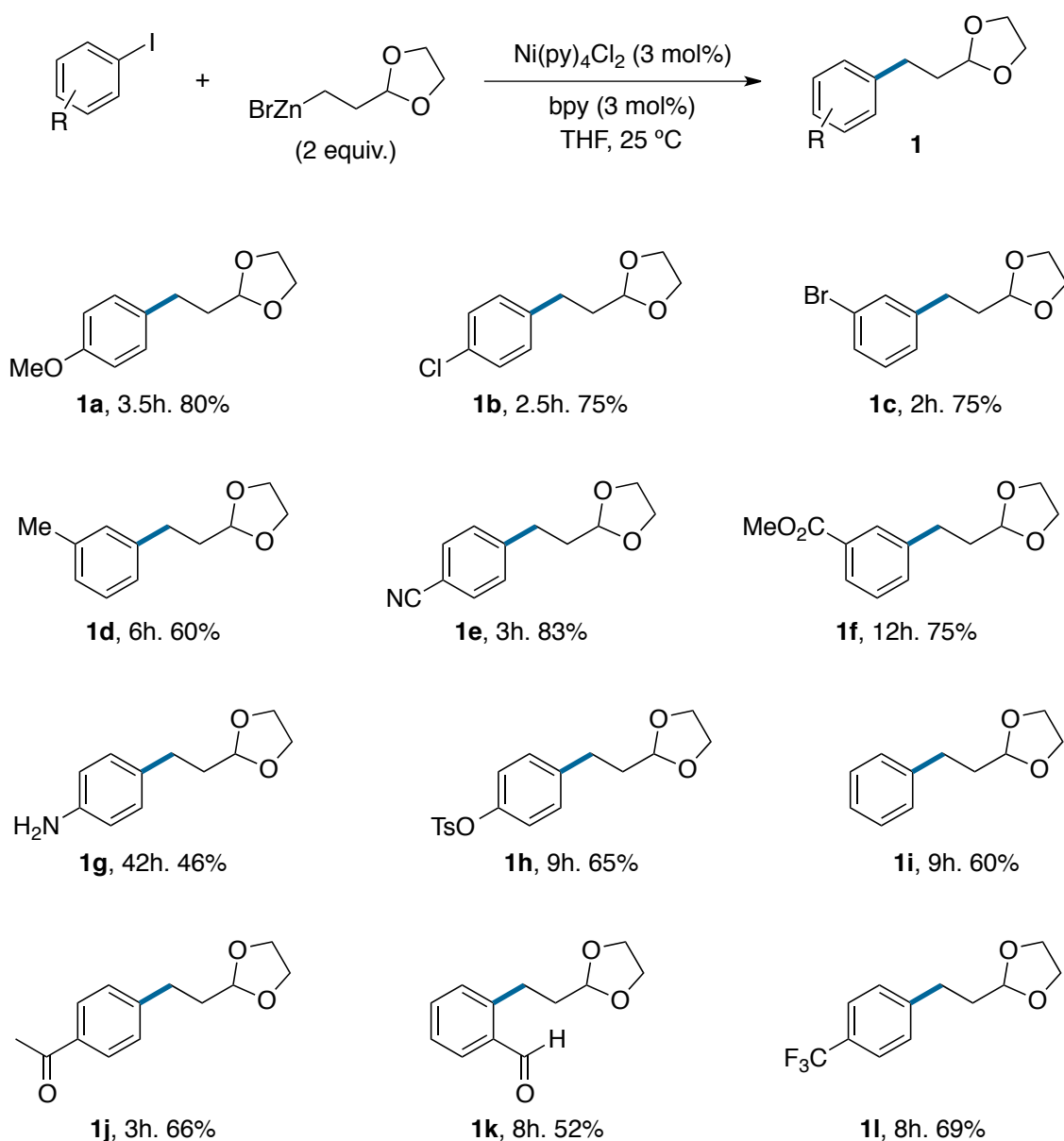
Como se puede ver en la tabla de optimización, el uso de precatalizadores de Ni(0) (entradas 1-3) rinde peores resultados, comparado con los de Ni(II) (entradas 5-7), y los ligandos con N como átomo dador presentan un comportamiento más adecuado que la trifenilfosfina (entradas 4 y 11). Las condiciones óptimas de reacción implican el uso de Ni(py)₄Cl₂ como fuente de Ni y bpy como ligando (entradas 7-9). Estas condiciones fueron, por tanto, seleccionadas para realizar el estudio de la generalidad de la reacción, en concreto empleando una relación metal/ligando 1:1 y una carga catalítica de 3 mol% (entrada 8). Posteriormente se pudo comprobar que, sin alterar el rendimiento de la reacción, era posible disminuir la carga catalítica hasta un 0.3 mol% (entrada 9).

Merece la pena tener en cuenta algunos aspectos particulares. Por ejemplo, a diferencia de los trabajos anteriores sobre reacciones de Negishi catalizadas por Ni, tanto de nuestro grupo de investigación como de otros, el ligando que conduce a los mejores resultados es bidentado (entrada 7) en lugar de tridentado (entradas 5 y 6). Además, la fuente de Ni a la que se añade el ligando bidentado y que conduce a los mejores resultados cuenta con cuatro moles de piridina por mol de Ni. Parece que el efecto de esa piridina, no evaluado en un primer momento, podría, según establecen recientes avances en acoplamientos con Ni, resultar esencial, por lo que deberá ser tenido en cuenta en futuras investigaciones.

Aunque no ha sido incluido en la tabla de optimizaciones, dado que no se dispone de un dato cuantitativo, el uso de menos de 2 equivalentes de alquilzinc produce reacciones incompletas (evaluadas por RMN ¹H) cuyo rendimiento se supone menor.

La temperatura de reacción no fue optimizada, considerándose la temperatura ambiente como adecuada para llevar a cabo el estudio general. El disolvente de la reacción tampoco fue considerado un factor a optimizar, dada la conveniencia habitual del THF en las reacciones de tipo Negishi y los buenos rendimientos obtenidos en este caso en particular. Por otro lado, el hecho de que la mayoría de los procesos de síntesis de reactivos de organozinc se llevaran a cabo en dicho disolvente reforzaba la idea de su idoneidad en estos procesos.

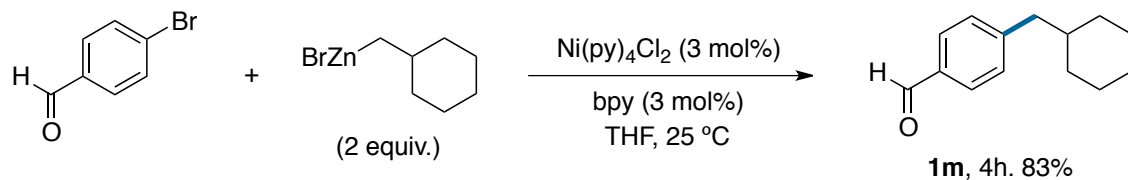
En lo que respecta a la generalidad de la reacción hay que destacar una notable compatibilidad con una amplia variedad de grupos funcionales. En el siguiente esquema se muestran los resultados de la reacción de diferentes yoduros arílicos frente a un nucleófilo primario (**Esquema 89**).



Esquema 89

En todos los casos se obtuvieron de moderados a buenos rendimientos, tanto con grupos electrodadores como el grupo metoxilo (**1a**), metilo (**1d**), el grupo NH_2 (**1g**) o OTs (**1h**) como con grupos electroattractores tales como el grupo nitrilo (**1e**), éster (**1f**) o los grupos COMe (**1j**), CHO (**1k**) y CF_3 (**1l**). Adicionalmente la reacción mostraba elevada quimioselectividad con respecto a la presencia de cloruros (**1b**) o bromuros (**1c**).

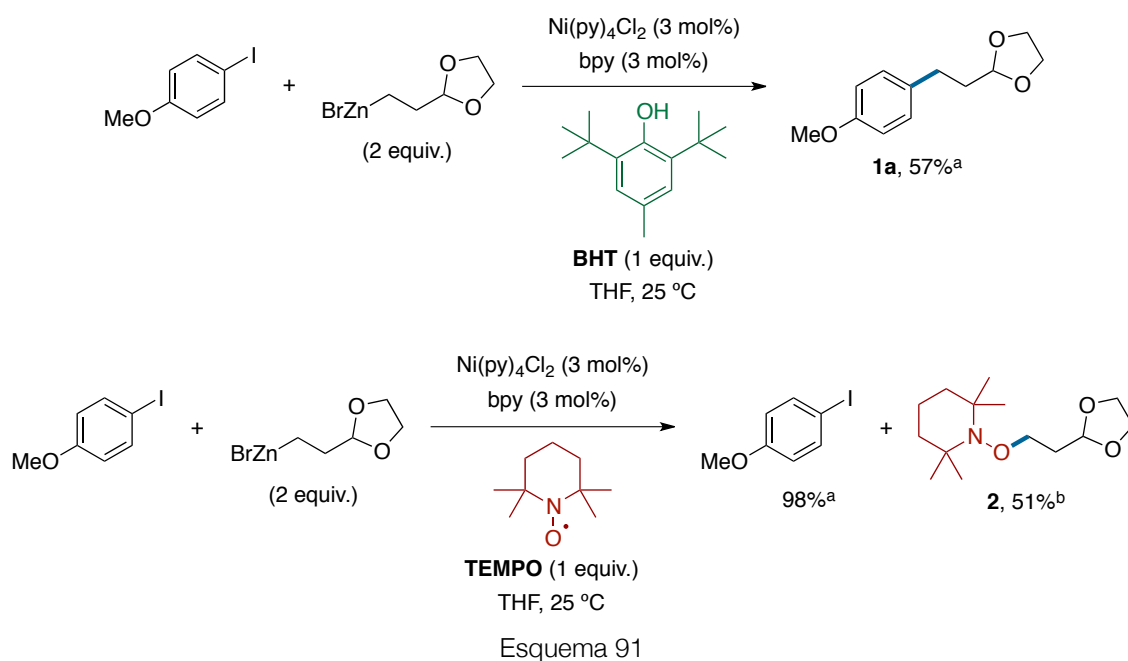
En el caso de bromuros de arilo el acoplamiento se volvió efectivo en presencia de un grupo electroatractor como el grupo aldehído (**Esquema 90**). En ningún caso se observaron productos de acoplamiento empleando cloruros arílicos.



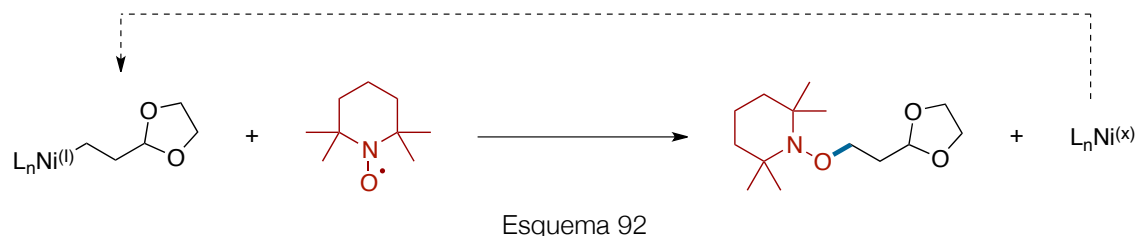
Esquema 90

A pesar de que la reacción permitía emplear una amplia gama de yoduros arílicos con grupos electroattractores, el uso de *p*-nitro-yodobenceno condujo a la recuperación de prácticamente la totalidad del producto de partida, lo que se puede interpretar como un primer indicio sobre la naturaleza radicalica de la reacción, dado que los grupos NO₂ pueden actuar como inhibidores capturando los radicales involucrados en el proceso.

Así pues, con el fin de obtener mayor información con respecto al mecanismo de la reacción, se llevaron a cabo dos experimentos en presencia de inhibidores radicalicos (**Esquema 91**).



La presencia de BHT disminuyó el rendimiento de la reacción modelo hasta el 57% mientras que la adición de TEMPO inhibió completamente la reacción de acoplamiento. En el trabajo anterior de nuestro grupo de investigación se justifica la formación del producto de acoplamiento entre el TEMPO y el resto proveniente del haluro alquilzinc (**2**), por reacción entre una especie intermedia de alquilníquel(I) con el TEMPO (Esquema 92).



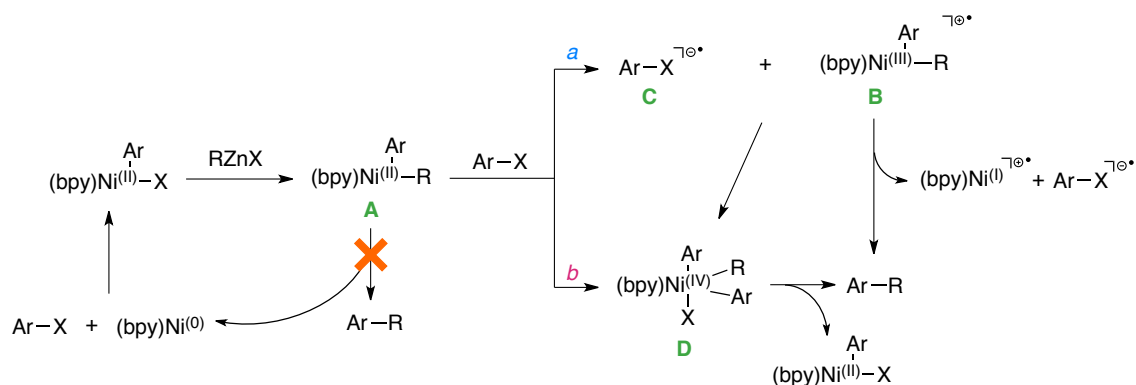
Aunque el mecanismo de este proceso no ha sido objeto de estudio, cabe destacar, como se puede comprobar en el capítulo 2, que se trata de un proceso catalítico competitivo. Es decir, la presencia de TEMPO no necesariamente tienen que alterar el transcurso normal de la reacción, salvo por el hecho de consumir uno de los productos de partida en un proceso competitivo más rápido.

Aunque no se trata de una evidencia directa, el que una especie radicalica como es el TEMPO actúe como sustrato en el proceso catalítico sugiere una interacción con una especie radicalica intermedia de Ni.

Con el fin de obtener más información con respecto al mecanismo de la reacción, se realizaron diversos cálculos computacionales. Dichos cálculos se fundamentaron en observaciones experimentales, tales como las realizadas por el grupo de Kochi en homoacoplamiento de haluros de arilo, que sugerían que la eliminación reductora en especies de diorganoníquel(II) requería una oxidación previa a una especie formal de Ni(III). El proceso de oxidación tendría lugar mediante una transferencia electrónica del haloareno a la especie intermedia de diorganoníquel(II). Además, nuestras propias observaciones experimentales sugerían un tipo de proceso en el que interviniesen especies radicalicas lo que podría estar de acuerdo con la propuesta mecanística de Kochi.

De este modo se descartó un mecanismo convencional de Ni(0)/Ni(II), planteando como alternativa procesos que involucrasen especies de Ni más oxidadas que favoreciesen los procesos de eliminación reductora.

Una vez recopilados estos datos, el estudio computacional comenzó con la exploración de diferentes posibles caminos de oxidación del complejo **A**, para el cual se ha propuesto que la oxidación previa a la eliminación reductora es requisito indispensable. Así, se propusieron dos alternativas: oxidación monoelectrónica por parte del haloareno (*a*) y adición oxidante a Ni(IV) (*b*) (Esquema 93).



A partir del compuesto **A** no se pudo obtener el estado de transición para la transferencia electrónica que generase los compuestos **C** y **B**. Sin embargo la elevada energía de activación que requiere la eliminación reductora desde **B** para formar el enlace Ar-R ($E_a = 27 \text{ kcal mol}^{-1}$) sumado al elevado coste energético del colapso de **C** más **B** para generar **D** ($E_a = 30 \text{ kcal mol}^{-1}$), nos llevaron a descartar el camino **a**.

Por otro lado, el proceso de adición oxidante para generar la especie formal de Ni(IV) (**D**) a partir de **A** transcurría con una elevada energía de activación (aproximadamente de 30 kcal mol^{-1}), independientemente de la geometría final del complejo **D**. El elevado coste energético calculado para un hipotético camino **b** también nos permitió descartar esa posibilidad, aun desconociendo la energía de activación de la eliminación reductora desde **D**.

Aunque los cálculos computacionales a nivel DFT no permiten obtener valores absolutos de las energías, las diferencias energéticas calculadas para los estados de transición se alejan bastante de las que normalmente se obtienen en procesos mejor establecidos y que transcurren en condiciones suaves de reacción.

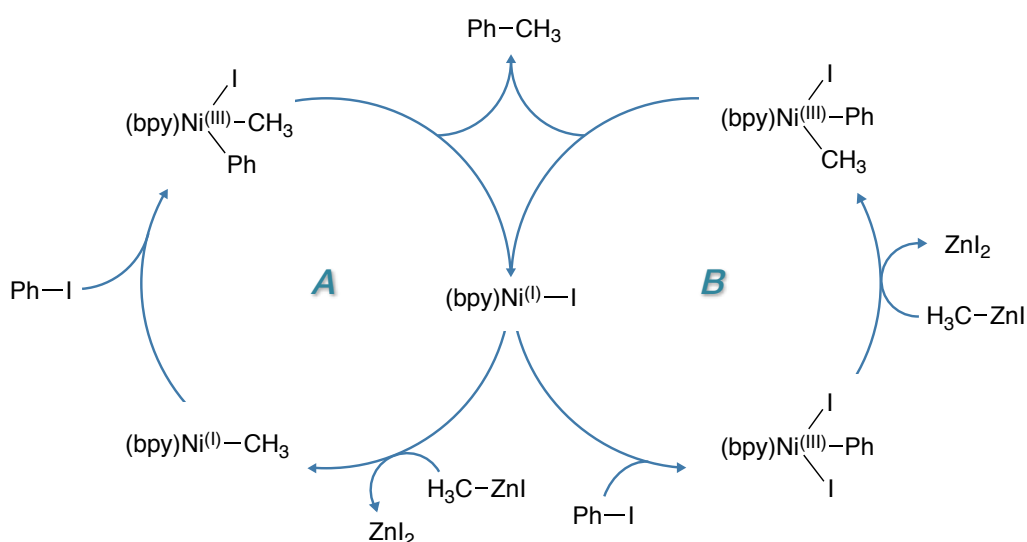
Una vez descartados los mecanismos que involucrasen una o sucesivas adiciones oxidantes a partir de especies de Ni(0), nos planteamos como alternativa la posibilidad de que el mecanismo transcurriese mediante un ciclo catalítico formal Ni(I)/Ni(III).

La formación de especies formales de Ni(I) es un proceso conocido con una gran variedad de ligandos. Una de las aproximaciones más aceptadas hasta el momento, en cuanto al mecanismo formación de dichas especies, es la comproporción, plateada por Vicić, entre dos especies una de Ni(0) y otra de diorgano-Ni(II). Aunque el mecanismo por el que transcurre el proceso no ha sido estudiado más en profundidad, la alternativa de un proceso disociativo o de eliminación reductora bimolecular parecen caminos menos probables. Los estudios estequiométricos entre especies de Ni(II) y Ni(0) parecen respaldar la

hipótesis de la comproporción como el mecanismo más probable para la formación de complejos de Ni(I). Sin embargo, Vicic y colaboradores también han observado la posibilidad de formar especies formales de Ni(I) a partir de complejos de Ni(0), presumiblemente mediante un proceso de adición oxidante y posterior eliminación reductora bimolecular.

En base a estos datos planteamos la formación de un complejo de Ni(I) en las condiciones de reacción y mediante cálculos computacionales estudiamos el transcurso mecanístico en un hipotético ciclo Ni(I)/Ni(III).

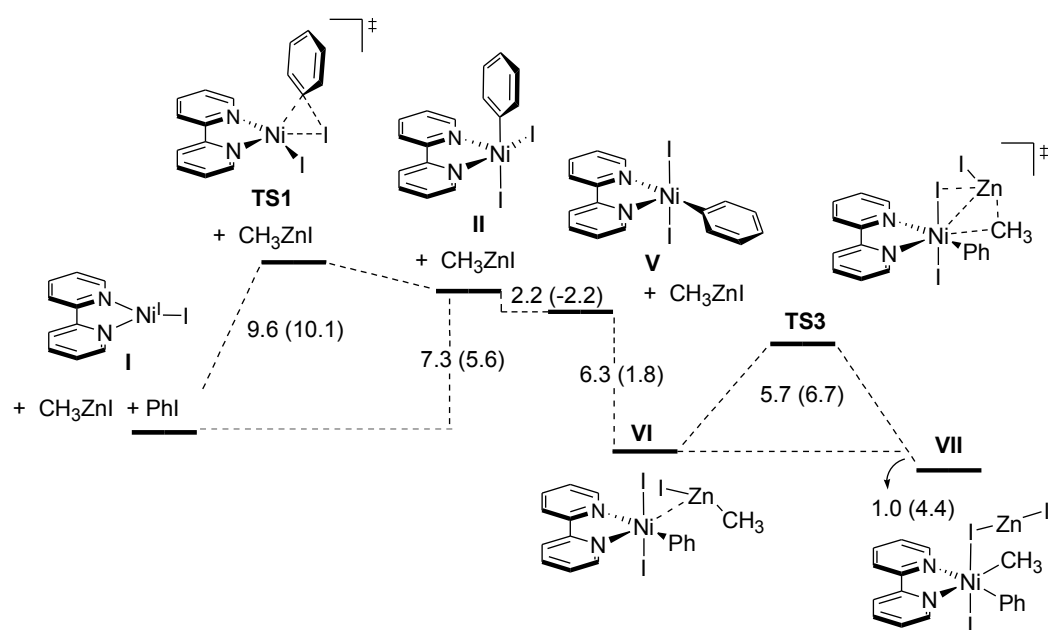
El estudio se llevó a cabo teniendo en cuenta la posibilidad de que la transmetalación precediera a la adición oxidante (**Esquema 94**, ciclo A), del mismo modo que había planteado Vicic para los acoplamientos alquilo-alquilo, o que ocurriese de manera inversa y la adición oxidante tuviese lugar antes del proceso de transmetalación (**Esquema 94**, ciclo B).



Esquema 94

Como reacción modelo para llevar a cabo los cálculos computacionales se eligió la reacción entre el yodobenceno y el yoduro de metilzinc. Así se trataba de diseñar un modelo sencillo que permitiera reducir el tiempo de cálculo reflejando fielmente el proceso objeto de estudio.

Pasaremos primero a discutir los resultados obtenidos en el estudio del ciclo **B** que, aunque revelan un perfil de reacción compatible con las condiciones de reacción, parecen indicar que este ciclo se encuentra desfavorecido frente al ciclo **A**. Como demuestran los cálculos que se exponen a continuación, un camino de reacción que comience por la adición oxidante del yoduro de arilo sobre una especie de (bpy)Ni-I es teóricamente posible, dado que los valores de las energías de activación están de acuerdo con un proceso que ocurre a temperatura ambiente (**Esquema 95**).

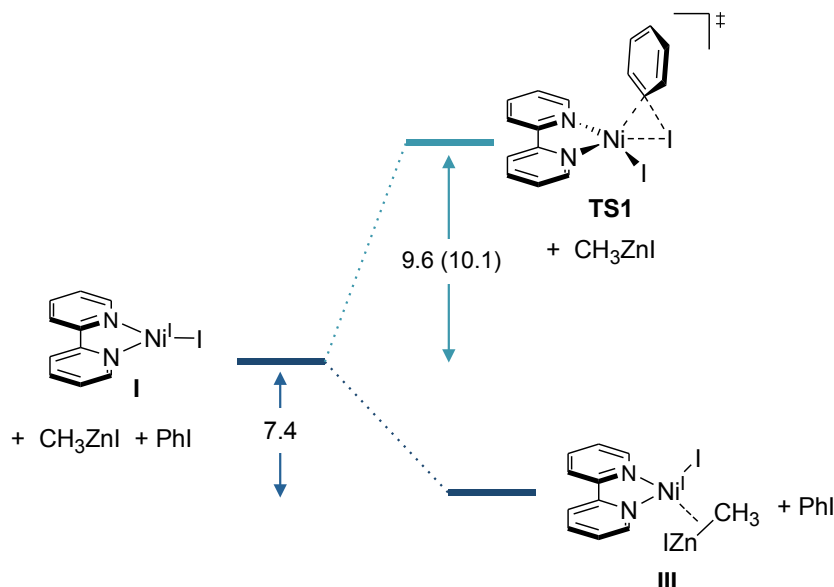

 Esquema 95 Energías relativas $\Delta(E+ZPE)$ kcal mol⁻¹

En este caso la energía de activación de la etapa limitante, 9.6 (10.1) kcal mol⁻¹, corresponde a la etapa de adición oxidante a partir del complejo de (bpy)Ni-I, **I**. Dicho proceso conlleva la formación de un intermedio de Ni(III), **V**, cuya estructura más estable recuerda a un octaedro con una vacante de coordinación y donde el resto arílico se dispone en el plano ecuatorial de dicho octaedro. La coordinación del agente de transmetalación a dicha vacante resulta ser un proceso favorable, formando un complejo de asociación, **VI**, previo a la transmetalación.

A partir de dicho complejo de asociación fue posible encontrar el estado de transición para el proceso de transmetalación que tiene una barrera energética menor al proceso de adición oxidante previo. En consecuencia, se obtiene un proceso prácticamente termoneutro que genera un complejo de diorgano-Ni(III) hexacoordinado donde la sal de Zn se encuentra de nuevo asociada al complejo metálico de Ni(III), **VII**.

La eliminación reductora desde el complejo **VII** de Ni(III) no fue calculada, aunque su estudio desde un complejo de Ni(III) pentacoordinado (pág. 111) revela que la energía de activación de dicho proceso es muy baja. Además es razonable pensar que en disolución ambas especies estén solvatadas y la sal de Zn no altere el proceso de eliminación reductora. Sin embargo, los trabajos de Biscoe sugieren una influencia de los aditivos en el transcurso de la reacción que puede alterar, entre otros, el proceso de transmetalación y que tendrá que tenerse en cuenta en futuros ensayos y cálculos computacionales.

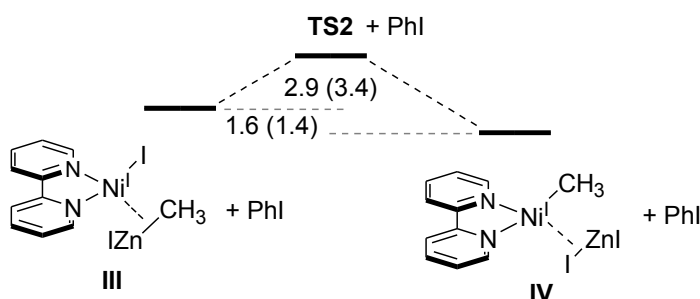
En principio, aunque las energías de activación del ciclo B son acordes con un proceso de estas características, computacionalmente se pudo comprobar que la asociación del derivado de organozinc a la especie inicial de Ni tiene lugar mediante un proceso exotérmico que podría elevar la energía de activación de la adición oxidante por encima de la calculada, 9.6 (10.1) kcal mol⁻¹ (**Esquema 96**).



Esquema 96

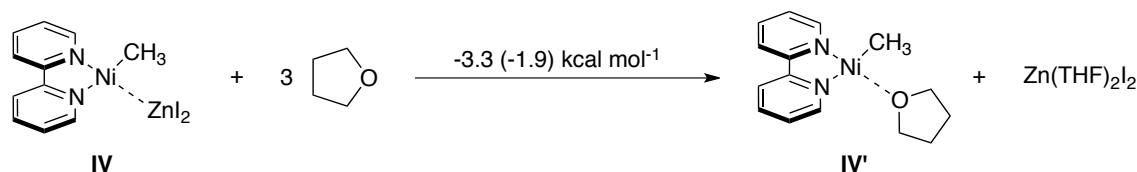
Por esas razones se evaluaron las energías de activación para un ciclo catalítico formal Ni(I)/Ni(III) donde la transmetalación precede a la adición oxidante (pág. 108, ciclo A, **Esquema 94**).

Los estudios computacionales de nuevo revelan que el proceso de transmetalación, a partir del complejo de asociación entre el catalizador de Ni(I) y el yoduro de metilzinc, es poco favorable termodinámicamente pero que tiene lugar con una barrera de activación baja (**Esquema 97**).



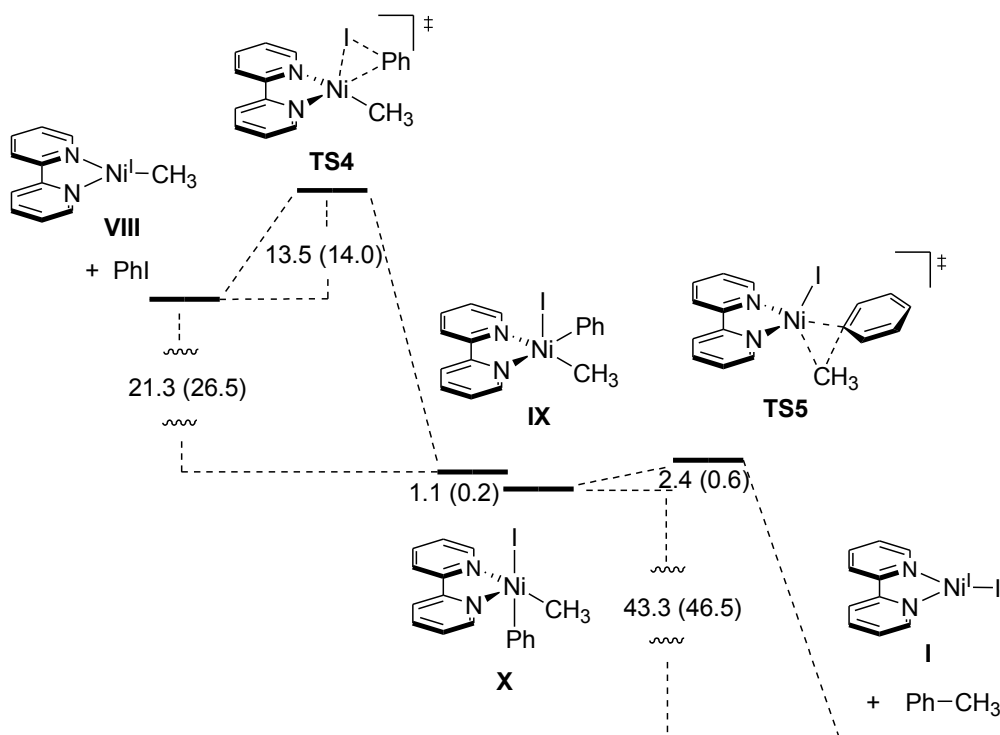
Esquema 97

La adición oxidante a partir de un complejo de metil-Ni(I) se calculó a partir de un complejo tricoordinado de Ni. Adicionalmente se pudo comprobar que la descoordinación de la sal de Zn del complejo Ni por solvatación con THF es un proceso favorable termodinámicamente (**Esquema 98**) y, aunque los cálculos siguientes se llevaron a cabo sin la presencia de moléculas de THF coordinadas, se asumió que las estabilización adicional que pudiese aportar, tanto a los reactivos y productos como a los estados de transición, alteraría poco los resultados globales.



Esquema 98

Para el caso de la adición oxidante, los cálculos sugieren que se trata de la etapa limitante de la reacción con una energía de activación de 13.5 (14.0) kcal mol⁻¹ y que la eliminación reductora consiguiente tiene lugar a través de un estado de transición de baja energía. En ambos casos los resultados teóricos advierten de que se trata de procesos exotérmicos y virtualmente irreversibles (**Esquema 99**).

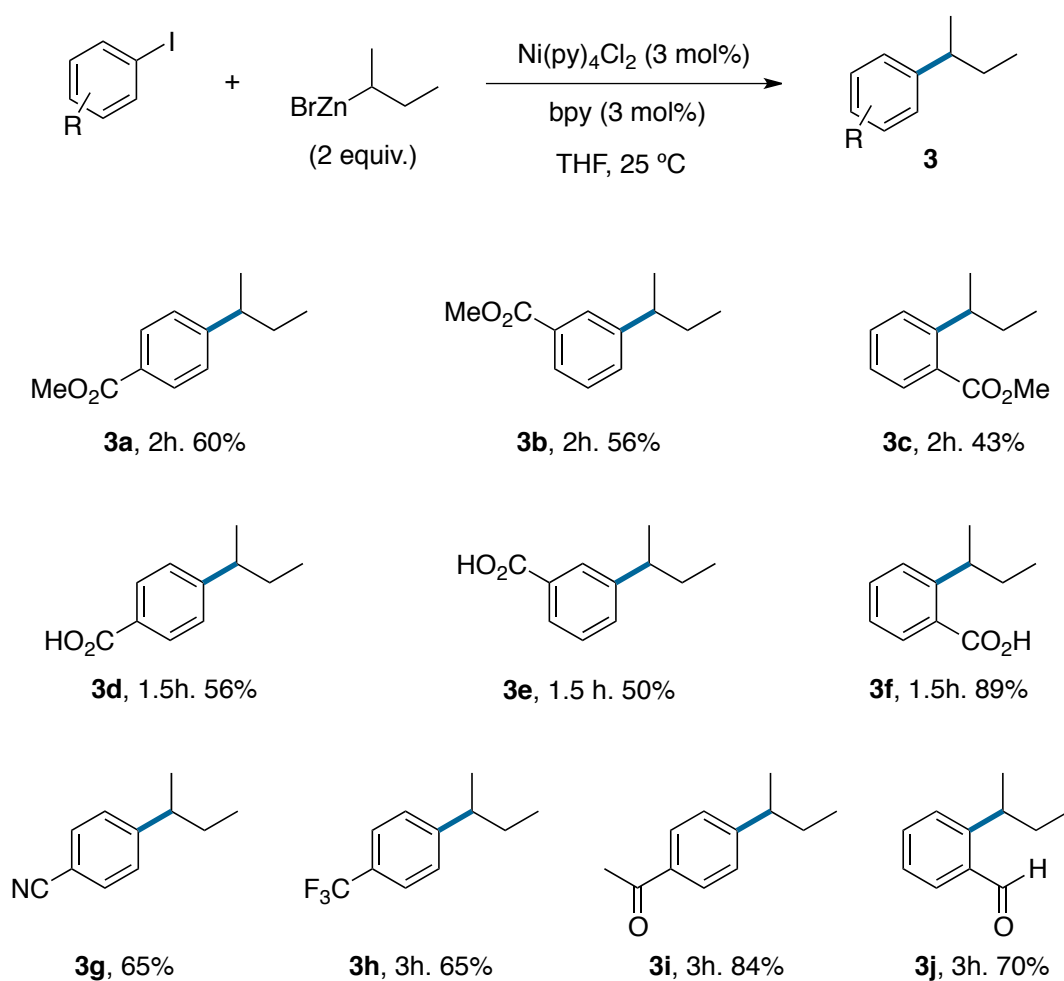

 Esquema 99 Energías relativas $\Delta(E+ZPE)$ kcal mol⁻¹

Así, los cálculos computacionales sugieren que un ciclo catalítico que involucre especies formales de Ni(I) y Ni(III) y donde la transmetalación precede a la adición oxidante es razonable y que los valores de las energías de activación están de acuerdo con un proceso que ocurre a temperatura ambiente.

Las otras alternativas exploradas, que involucran una primera etapa de adición oxidante o implican un mecanismo Ni(0)/Ni(II) o Ni(II)/Ni(III o IV), transcurren por caminos de reacción con un mayor coste energético, por lo que pudieron ser descartadas.

Paralelamente a los estudios computacionales se siguieron llevando a cabo pruebas experimentales con el fin de comprobar la generalidad de la reacción con respecto al nucleófilo y, más concretamente, en el uso de haluros de alquilzinc secundarios.

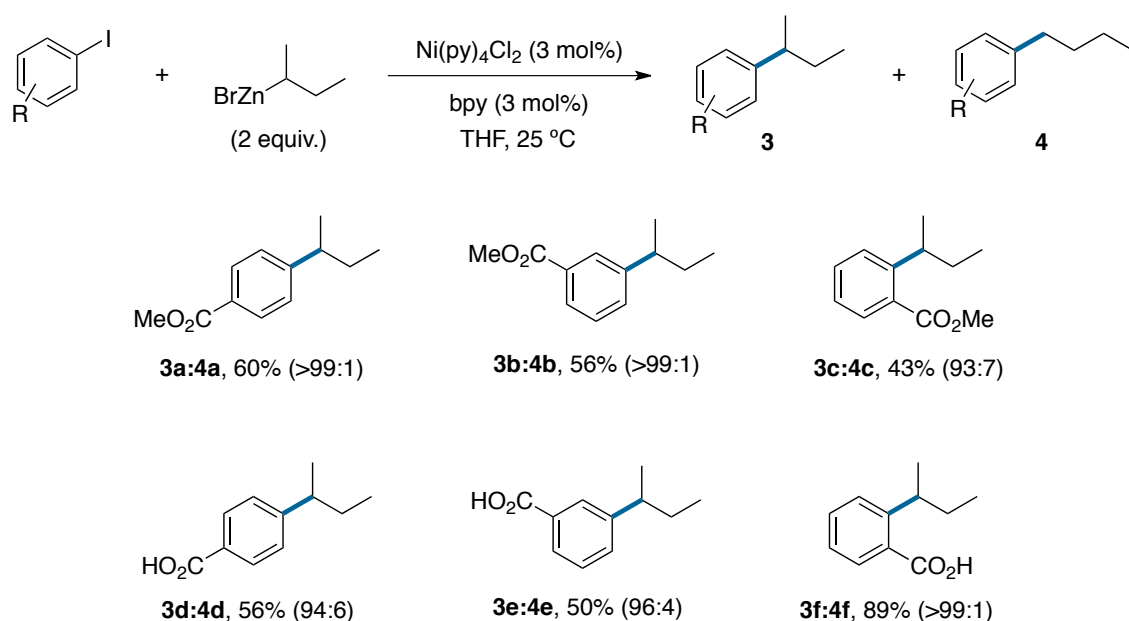
Los resultados iniciales fueron muy alentadores, dado que la reacción mostraba que se podía emplear satisfactoriamente bromuro de sec-butilzinc con unos datos de regiocontrol sorprendentes en comparación con los datos publicados hasta la fecha (**Esquema 100**).



Esquema 100

El estudio inicial reveló que en todos los casos la reacción transcurría sin que tuviese lugar la isomerización del resto sec-butilo. Un dato que en un primer momento no nos sorprendió, dada la elevada eficacia que, en general, presentan los complejos de Ni evitando los procesos de β -eliminación.

Como ya se ha comentado en la introducción, aunque en muchas ocasiones se produzcan los procesos de β -eliminación, la inserción de la olefina resultante está favorecida con respecto a su disipación fuera de la caja de disolvente. Esto da como resultado procesos de acoplamiento efectivos pero isomerizaciones en el caso de restos secundarios. Un análisis pormenorizado de los espectros de resonancia magnética nuclear de ^1H permitió establecer las proporciones isoméricas para los caso con sustituyentes CO_2H y CO_2Me (Esquema 101).



Esquema 101

Las proporciones se calcularon por resonancia magnética nuclear de ^1H , comparando los dos tripletes de los metilos unidos a CH_2 . Las proporciones que se indican como >99:1 significan que en dichos casos no es posible determinar la aparición del isómero de cadena lineal mediante esta técnica espectroscópica dado que se encuentra en una proporción inferior al 1% y por debajo de las señales correspondiente a los satélites de ^{13}C .

En el caso de los yoduros de arilo con sustituyentes ésteres o ácidos carboxílicos la disminución de los rendimientos se debe a la formación del producto de deshalogenación, benzoato de etilo o ácido benzoico, respectivamente. Llama la atención que ambos sustituyentes muestren un comportamiento contrario dependiendo de su posición relativa con respecto al grupo yoduro. Por un lado la

presencia del grupo éster en posiciones *para* o *meta* rinde mejores resultados, en cuanto a rendimiento y retención, que en la posición *orto*. Contrariamente a lo que ocurre cuando el sustituyente es un ácido carboxílico. En este caso, cuando se emplea el ácido 2-yodobenzoico se obtiene un excelente rendimiento y un control muy elevado de la distribución isomérica (el isómero lineal, si se forma, se encuentra en una proporción por debajo del límite de detección por RMN- ^1H).

La formación de ambos productos secundarios laterales, tanto el de isomerización como el de deshalogenación, se puede explicar mediante procesos de β -eliminación e inserción con la regioquímica contraria o bien eliminación reductora C-H. La fuerte dependencia de la naturaleza y posición del sustituyente sugiere que los procesos de β -eliminación necesarios para su formación tienen lugar en un punto del mecanismo donde está implicado el resto arílico.

Aceptando que el mecanismo más probable corresponde a un ciclo catalítico Ni(I)/Ni(III), que comienza por la trasmetalación del resto alquílico al complejo de Ni(I) (página 106), las evidencias experimentales sugieren que los procesos de β -eliminación tienen lugar preferentemente en las especies de Ni(III) donde el resto arílico se encuentra unido al centro metálico.

En este punto surge una pregunta: ¿por qué los procesos de β -eliminación se favorecen con la función éster en la posición *orto* mientras que se minimizan con la función ácido en la misma posición?

Si se revisa de nuevo la tabla de optimización de las condiciones de reacción (pág 102, **Tabla 5**) se puede corroborar que los ligandos tridentados rendían peores resultados que la bpy, lo que resulta un dato curioso, si se compara con el trabajo del grupo de Biscoe¹³⁹ que con ligandos bidentados, en lugar de tridentados, obtiene peores resultados para el mismo tipo de acoplamientos.

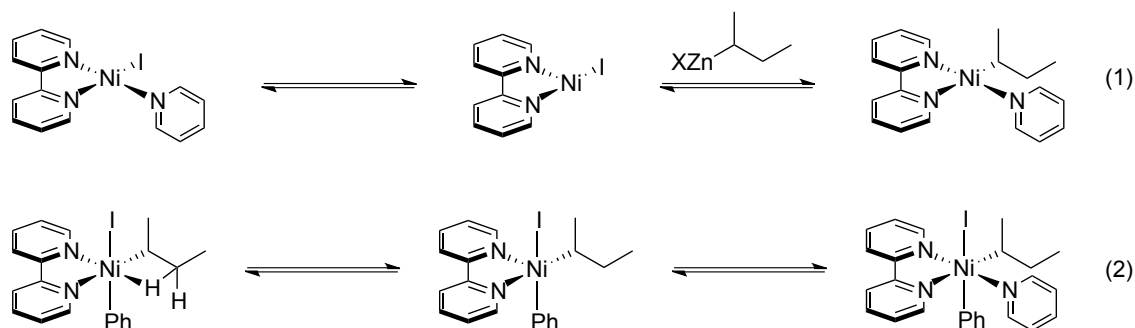
Como ya se mencionó en la discusión de los resultados de dicha optimización la presencia de piridina, proveniente de la fuente de Ni empleada, puede ejercer un papel fundamental en el proceso y quizá podría proporcionar una explicación satisfactoria para estos fenómenos. Es posible que, en determinados puntos del mecanismo, dicha piridina se encuentre actuando como un ligando lábil, saturando la esfera de coordinación del Ni y evitando los procesos de β -eliminación. De esta manera la bpy y la piridina actuarían, de manera combinada, como un análogo de un ligando tridentado, lo que estaría de acuerdo con las observaciones del Biscoe y colaboradores para el mismo tipo de acoplamientos.

¹³⁹ A. Joshi-Pangu, M. Ganesh, M. R. Biscoe, *Org. Lett.* **2011**, 13, 1228-1221

El empleo de ligando tridentados en nuestras condiciones de reacción no fue satisfactorio, y esto puede ser debido a que un exceso de agentes coordinates (ligando tridentado y piridina) impidan que se produzcan otros procesos, asociados al ciclo catalítico, donde sea necesario generar una vacante.

Aunque no se trata de una prueba directa, en los estudios computacionales de la reacción de tipo Negishi con derivados de alquilzinc, llevados a cabo por el grupo de Phillips y Lin,¹⁷⁰ no se han encontrado los estados de transición de la transmetalación en especies formales de Ni(I). Por el contrario, como se ha podido comprobar en los estudios mecanísticos de este apartado, nuestro grupo de investigación ha conseguido determinar los estados de transición de dichos procesos. Una posible explicación para estos hechos puede ser que tanto Phillips como Lin emplean modelos con ligandos tridentados para su cálculo, mientras que nosotros empleamos la bipyridina. Lo que podría indicar que los procesos de transmetalación requieran la descoordinación total o parcial de uno de los grupos del ligando tridentado.

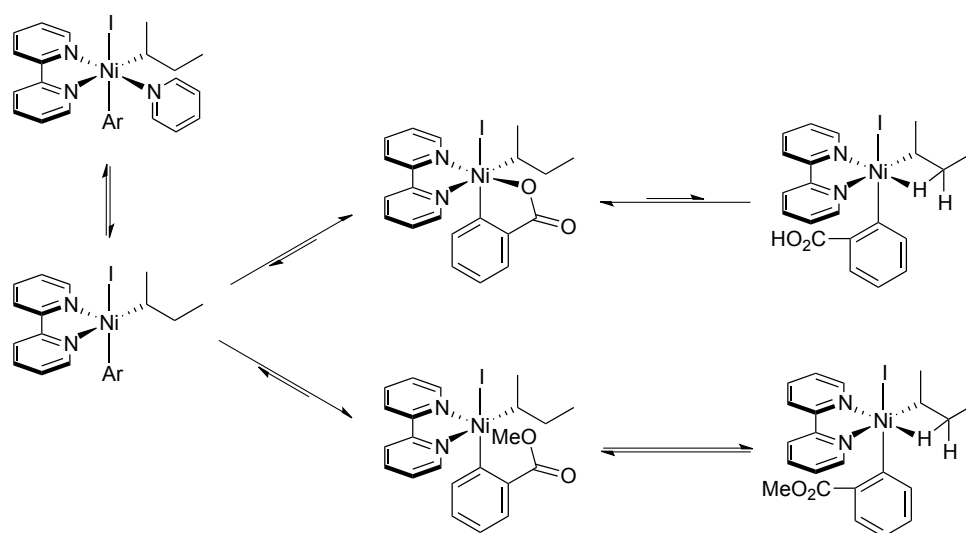
Por otro lado, el grupo de Fu ha observado recientemente que los ligandos bidentados muestran mejores comportamientos en los acoplamientos bencilo-alquilo (pág. 76) que sus análogos tridentados, pero que dichos acoplamientos solo son efectivos con nucleófilos secundarios cíclicos mientras que con nucleófilos secundarios de cadena abierta se obtienen los productos de isomerización. Es posible que se trate del mismo fenómeno que nosotros observamos en nuestra reacción de acoplamiento, donde una especie de Ni que no se encuentre saturada, desde el punto de vista de la coordinación, permita los procesos de β -eliminación. Una posibilidad razonable, en este sentido, sería que la piridina actuara descoordinándose en el proceso de transmetalación (ecuación 1, **Esquema 102**) y coordinándose posteriormente para saturar, así, la esfera de coordinación de la especie de Ni(III) y evitar los procesos de β -eliminación (ecuación 2, **Esquema 102**).



Esquema 102

¹⁷⁰ X. Lin, D. L. Phillips, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 3680-3688

De esta manera resultaría comprensible que los grupos en *orto* del resto arílico tuviesen un papel crucial en este tipo de equilibrios de coordinación-descoordinación del ligando piridina y que la naturaleza de los mismos fuese igualmente relevante. Posiblemente un grupo en *orto* fuertemente coordinante impidiese la coordinación de la piridina al complejo de Ni(III), aunque este se encontraría igualmente saturado por la acción de dicho grupo. Este podría ser el caso del grupo ácido carboxílico en la posición *orto* o de su derivado desprotonado en las condiciones de reacción. Por otro lado, un grupo menos coordinante en la posición *orto* generaría igualmente un impedimento estérico que dificultaría la coordinación de la piridina al complejo de Ni(III). Sin embargo, al poseer un menor carácter coordinante, posiblemente la esfera de coordinación de complejo de Ni(III) no se encuentre saturada facilitándose así los procesos de β -eliminación (**Esquema 103**).



Esquema 103

En definitiva, en este apartado podría concluirse que se ha desarrollado una metodología eficaz de tipo Negishi para la alquilación de yoduros arílicos catalizada por Ni y desde el punto de vista mecanístico se han logrado importantes avances en cuanto a la comprensión de los procesos fundamentales implicados en el transcurso de la reacción, especialmente en la transmetalación.

3.2 Reacciones de acoplamiento cruzado entre haluros de alquilo y haluros de alquilmagnesio catalizadas por Ni.

Como ha quedado reflejado a lo largo de la introducción, en los últimos años las reacciones de tipo Kumada han recuperado cierto protagonismo en determinados tipos de acoplamientos. Por un lado, los recientes avances en la síntesis de reactivos de Grignard funcionalizados están permitiendo emplear derivados de Mg hasta el momento inaccesibles por los métodos clásicos. Aunque estas metodologías aun se encuentran muy limitadas a reactivos de Grignard aromáticos, los avances con otro tipo de restos orgánicos resultan muy prometedores. Por otro lado, las investigaciones en nuevos sistemas catalíticos con los metales de la primera serie de transición, como Fe, Co, Ni y Cu, han permitido desarrollar procesos de tipo Kumada eficaces desde el punto de vista de la compatibilidad con una variedad de grupos funcionales en el electrófilo, grupos generalmente incompatibles en otros procesos donde intervienen los reactivos de Grignard.

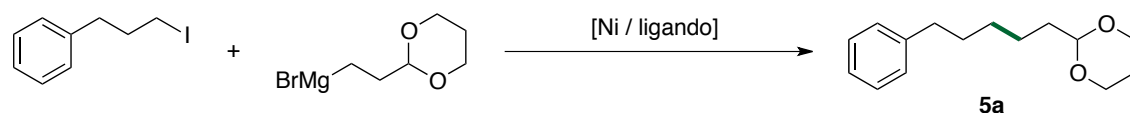
Los trabajos iniciales del grupo de Knochel en acoplamientos alquilo-alquilo de tipo Negishi catalizados por Ni ya mostraban el enorme potencial de dicho metal. Las grandes aportaciones del grupo de Fu y los estudios mecanísticos de Vicic y colaboradores no han hecho más que reafirmar el papel protagonista del Ni en este tipo de acoplamientos. Los trabajos del grupo de Kambe y del grupo de Hu han contribuido a la expansión de la metodología a procesos eficaces de tipo Kumada y han planteado nuevas incógnitas acerca del mecanismo por el que transcurre la reacción.

En nuestro grupo de investigación también hemos comprobado la gran versatilidad de los catalizadores de Ni para llevar a cabo distintos tipos de procesos con ligandos polidentados de tipo piridínico. Además, aprovechando la naturaleza radicalica de las reacciones catalizadas por Ni, se ha conseguido encadenar procesos de ciclación y acoplamiento dando como resultado la formación de varios enlaces C-C en una única etapa sintética.

Sirviéndonos de las características peculiares de la química del Ni, decidimos evaluar su capacidad como catalizador en acoplamientos alquilo-alquilo de tipo Kumada y su extensión a procesos en cascada de ciclación-acoplamiento. Los nuevos resultados, sumados a los precedentes y a nuestra propia experiencia en catálisis con Ni, nos han planteado diversas incógnitas con respecto a las etapas fundamentales implicadas en el mecanismo de la reacción y nos han alentado en la búsqueda de respuestas.

3.2.1 Reacciones de acoplamiento empleando yoduros alquílicos como electrófilos.

Inicialmente nuestra investigación se encaminó hacia la búsqueda de las condiciones óptimas de reacción, estableciendo la reacción entre el (3-yodopropil)benceno y el bromuro de [2-(1,3-dioxan-2-il)etil]magnesio como modelo (**Esquema 104**).



Esquema 104

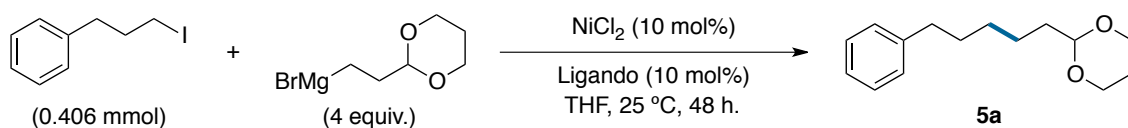
Los criterios empleados para seleccionar el tipo de electrófilo y nucleófilo respondían a la misma filosofía empleada en el apartado anterior. La elección del yodo como grupo saliente tuvo lugar considerando su idoneidad en este tipo de reacciones de acoplamiento, además de la facilidad sintética para acceder a diferentes yoduros alquílicos. El yoduro elegido permitía un análisis rápido y sencillo. En particular, se trataba de un yoduro primario con un resto aromático que permitía una primera evaluación del transcurso de la reacción por cromatografía en capa fina sobre gel de sílice. De nuevo a la hora de elegir el tipo de nucleófilo empleado, se optó por un reactivo de Grignard disponible comercialmente y que aportaría cierta polaridad al producto de acoplamiento resultante, lo que facilitaría su aislamiento por cromatografía en columna.

En la primera serie de la optimización se evaluaron diferentes tipos de ligandos, manteniendo invariable la fuente de Ni. Se empleó NiCl_2 puesto que se encuentra comercialmente disponible en su forma anhidra y su hidratación es fácilmente detectable a simple vista, dado que cambia de color amarillo a verde.

Como se puede observar en la **Tabla 6**, los primeros análisis revelaron que la reacción no exhibía una fuerte dependencia de la naturaleza del ligando. Una observación en un principio inesperada y difícil de racionalizar en base a los pobres resultados obtenidos.

En todos los casos, además, fue necesario emplear 4 equivalentes del reactivo de Grignard para conseguir mayores conversiones, algo que indudablemente restaba aplicabilidad a la metodología.

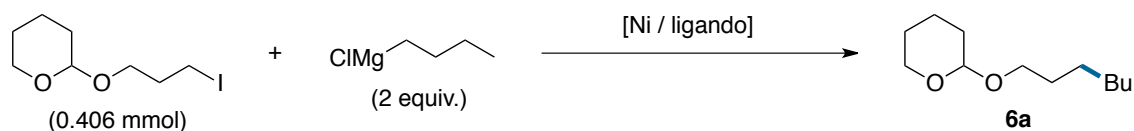
Tabla 6



Entrada	Ligando	Conversión ^[a] (%)	Rendimiento ^[b] (%)
1	bpy	99	35
2	tpy	-----	40
3	<i>o</i> -fenantrolina	82	40
4	^s Bu-Pybox	83	47
5	Ph-Pybox	83	34
6	dppe	94	30
7	PPh ₃	80	39
8	TMEDA	90	49

[a] Conversión calculada en relación al producto de partida recuperado tras cromatografía en columna. [b] Rendimientos aislados por cromatografía en columna.

Con el fin de determinar si la elección de los sustratos de la reacción modelo podía haber influido de manera apreciable en los resultados obtenidos, se realizó un estudio similar pero invirtiendo la naturaleza de los reactivos. Así, se enfrentaron un yoduro que contenía un acetal y el cloruro de butilmagnesio (Esquema 105).



Esquema 105

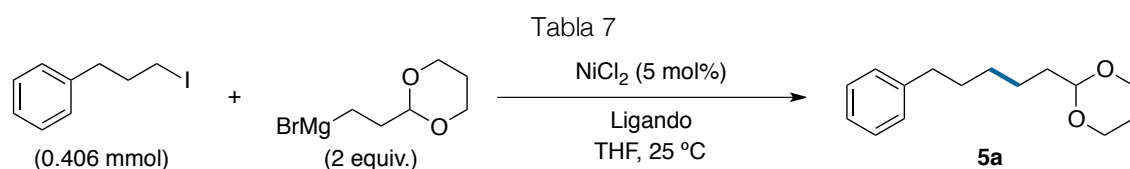
El hecho más destacable es que en este caso solo eran necesarios 2 equivalentes del reactivo de Grignard para conseguir conversiones completas, aunque el empleo de los mismos tipos de ligandos que en estudio anterior no aportó información adicional. Los rendimientos continuaron siendo bajos y, de nuevo, la TMEDA condujo a los mejores resultados con un 46% de rendimiento.

Durante los experimentos se pudo observar que la adición del nucleófilo a la mezcla de reacción, que contenía el yoduro, la sal de Ni y el ligando, daba lugar inicialmente a disoluciones coloreadas que evolucionaban hacia la aparición de una suspensión de color negruzco una vez finalizada la adición. Con la debida cautela con que han de tenerse en cuenta las observaciones cualitativas, pero sin menospreciar la información que se puede extraer de ellas, se barajó una primera

explicación a los hechos experimentales observados. Cabía la posibilidad de que, dada la alta capacidad reductora de los derivados de Mg, un exceso de reactivo de Grignard estuviese reduciendo los complejos de Ni a agregados de Ni(0), donde la influencia del tipo de ligando fuese prácticamente nula. Según esta hipótesis, la adición lenta del reactivo podría producir un flujo constante del agente de transmetalación, pero sin llegar a un exceso que pudiese ser contraproducente. De esta forma, nos planteamos evaluar el comportamiento del sistema catalítico en función de la velocidad de adición del magnesiano.

Como se puede comprobar en los trabajos mostrados en la introducción, la estrategia de adición lenta del nucleófilo ha dado muy buenos resultados en reacciones de acoplamiento catalizadas por Fe, Cu y también por Ni. Hay que mencionar que el grupo de Hu pudo comprobar empíricamente que un exceso del derivado de Mg provocaba la descomposición del complejo de órgano-Ni.⁸⁰

En nuestro caso en particular, las primeras observaciones cualitativas demostraron que la adición lenta ejercía un efecto muy positivo, dada la conversión total que se alcanzaba en la reacción modelo, empleando (3-yodopropil)benceno y TMEDA como ligando, lo que nos impulsó a evaluar los rendimientos precisos del proceso en función de la variación del flujo de adición y empezando la optimización del flujo con cargas catalíticas menores al 10 mol% inicial. Así se observó, sin lugar a dudas, la influencia de la velocidad de adición del derivado de Mg en el transcurso de la reacción (**Tabla 7**).



Entrada	Ligando (mol%)	Flujo (equiv./hora)	Tiempo de adición (h.)	Rendimiento ^[a] (%)
1	TMEDA (5%)	2	1	64
2	TMEDA (6%)	2	1	67
3	TMEDA (10%)	2	1	69
4	TMEDA (6%)	0.2	10	75
5	TMEDA (10%)	0.2	10	80
6	TMEDA (20%)	0.2	10	80
7	TMEDA (10%)	67	0.03 (2 min.)	40
8	TMEDA (0%)	0.2	10	19

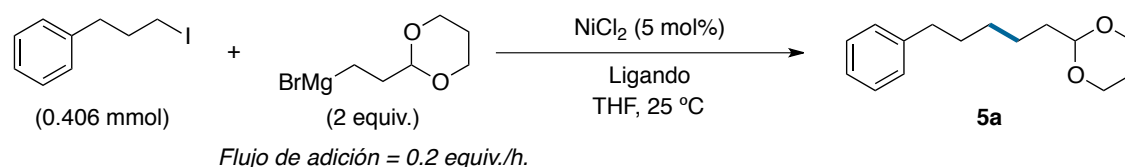
[a] Rendimientos de los productos aislados por cromatografía en columna.

⁸⁰ O. Vechorkin, V. Proust, X. Hu, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9756-9766.

Inicialmente se optimizó el flujo de adición empleando TMEDA como ligando puesto que era el que mejor comportamiento había mostrado en los experimentos de adición rápida del reactivo de Grignard. Durante este estudio se evaluó también la proporción óptima metal/ligando llegando a la conclusión de que la relación 1:2 era la que producía mejores resultados. Comparando los ensayos realizados con el mismo flujo de adición (**Tabla 7**, entradas 4-6 y 8) se observó que la disminución de la carga de ligando empeoraba los rendimientos (entradas 4 y 8) y un aumento a 20 mol% no afectaba al rendimiento (**Tabla 7**, entrada 6).

A pesar de los buenos resultados obtenidos con dicho ligando y un flujo de 0.2 equiv./h. del reactivo organomagnésico (**Tabla 7**, entrada 5), se evaluó de nuevo el comportamiento de los otros ligandos utilizados en los ensayos de adición rápida, con el fin de cerciorarnos de la correcta elección del ligando óptimo (**Tabla 8**).

Tabla 8



Entrada	Ligando (mol%)	Rendimiento ^[a] (%)
1	TMEDA (10%)	80
2	bpy (10%)	(40 ^b)
3	tpy (6%)	(45 ^b)
4	<i>o</i> -fenantrolina (10%)	(15 ^b)
5	^s Bu-Pybox (6%)	53
6	^s Bu-Pybox (10%)	56
7	PPh ₃ (20%)	(38 ^b)

[a] Rendimientos de los productos aislados por cromatografía en columna; [b] Rendimientos calculados por GC.

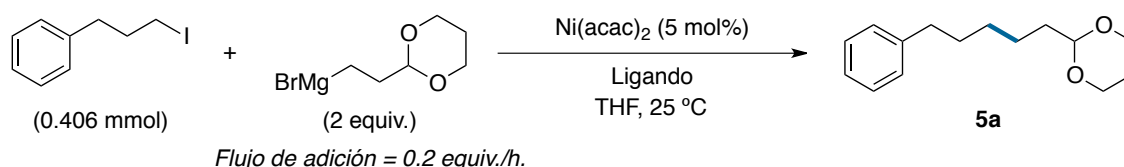
A pesar de que en todos los casos un flujo de adición lento se mostraba como una herramienta útil, si comparamos los resultados con los de la tabla de optimización inicial (pág. 119, **Tabla 6**) se puede constatar que ninguno de los ligandos nuevamente evaluados mostró mejor comportamiento que la TMEDA.

Por otro lado, las diversas fuentes de Ni empleadas como precatalizador, NiCl₂, NiBr₂, Ni(py)₄Cl₂ y Ni(acac)₂, afectaban poco a la reacción, rindiendo resultados similares. Por razones operativas se eligió Ni(acac)₂ para realizar el estudio de la generalidad de la reacción, dado que este muestra una buena solubilidad en THF.

y su mayor peso molecular permite trabajar con mayor precisión cuando se pesan cantidades catalíticas.

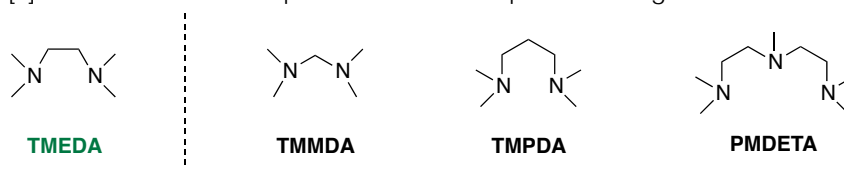
Por último se realizó un pequeño análisis del comportamiento de diferentes aminas, empleando $\text{Ni}(\text{acac})_2$ como fuente metálica. Se ensayó tanto TMMDA como TMMEDA y PMDETA con el fin de evaluar la dependencia del ángulo de mordida del ligando y del número de átomos coordinantes (**Tabla 9**).

Tabla 9



Entrada	Ligando (mol%)	Rendimiento ^[a] (%)
1	TMEDA (10%)	80
2	TMMDA (10%)	73
3	TMPDA (10%)	53
4	PMDETA (10%)	20

[a] Rendimientos de los productos aislados por cromatografía en columna



El ángulo de mordida de la diamina resultó ser un factor fundamental, el aumento (entrada 3) o la disminución (entrada 2) de este, tomando como referencia el de la TMEDA, producía peores resultados. En ambos casos los rendimientos eran menores y el producto de acoplamiento solo pudo obtenerse impuro, debido a trazas de un isómero de estructura desconocida. Por otro lado, el uso de una amina tridentada (entrada 4) empeoró notablemente el rendimiento de la reacción, lo que podría atribuirse de nuevo a la dificultad para originar, a lo largo del transcurso de la reacción, una vacante de coordinación en el centro metálico.

Barajando todos estos datos, se seleccionaron las condiciones óptimas de reacción que implicaban el uso de $\text{Ni}(\text{acac})_2$ como precatalizador (5 mol%), TMEDA como ligando (10 mol%), THF como disolvente, a temperatura ambiente, bajo atmósfera de Ar y con un flujo de adición del reactivo de Grignard (2 equiv.) de 0.2 equivalentes/hora (entrada 1). Los experimentos adicionales con cargas catalíticas menores produjeron reacciones incompletas.

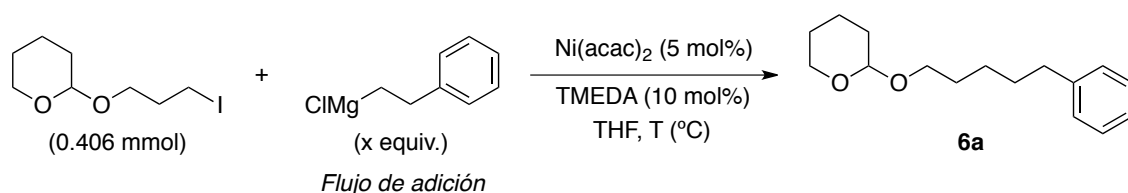
Antes de abordar el siguiente apartado, merece la pena señalar que dichas condiciones de reacción solo resultaban óptimas con el bromuro de [2-(1,3-dioxan-2-il)etil]magnesio como agente de transmetalación. En dichas condiciones

se observó que los rendimientos y las conversiones eran notablemente menores para el resto de reactivos de Grignard ensayados. Dado que a lo largo de la investigación no se ha conseguido aislar ninguna especie de Ni, hasta la fecha no se dispone de pruebas empíricas que nos permitan de manera inequívoca justificar este fenómeno. No obstante, la disminución de los rendimientos y la menor conversión de algunas reacciones al emplear otro tipo de reactivos de alquil magnesio, sugieren la descomposición de la especie catalíticamente activa.

Una hipótesis para explicar estas observaciones es que el grupo acetal del bromuro de [2-(1,3-dioxan-2-il)etil]magnesio se coordine al centro metálico en algún momento del transcurso de la reacción. Esto le conferiría una estabilidad adicional que no se puede lograr con ninguno de los otros reactivos de Grignard ensayados, que producen especies de Ni intermedias más inestables y susceptibles de descomponerse en las condiciones de reacción. Además, la formación de especies de Ni más inestables pero, por ende, más reactivas no requeriría un flujo de adición del nucleófilo tan lento y podría permitir llevar a cabo la reacción a temperaturas más bajas.

Por ello se realizó un estudio sobre la influencia tanto del flujo de adición del nucleófilo como de la temperatura en la reacción con otro tipo de magnesianos alquílicos. Se inició el estudio con el cloruro de fenetilmagnesio como nucleófilo, cambiando de electrófilo para evitar así los problemas en la separación del producto de acoplamiento y los derivados de reacciones laterales de homoacoplamiento. Se eligió como yoduro el 2-(3-yodopropoxi)tetrahidro-2H-pirano, que permitió llevar a cabo el estudio de manera satisfactoria (Tabla 10).

Tabla 10

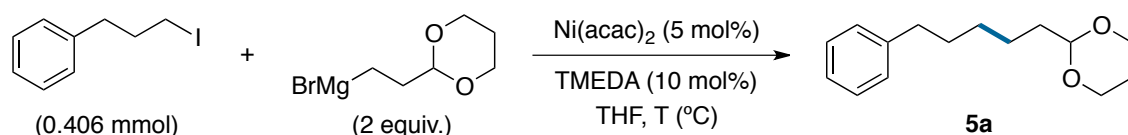


Entrada	ClMg-R	Flujo de adición	Tiempo	T (°C)	Rendimiento ^[a] (%)
1	2 equiv.	0.2 equiv. / h.	10 h.	25 °C	12 ^[b]
2	2 equiv.	12.5 equiv. / h.	10 min.	25 °C	40
3	2 equiv.	12.5 equiv. / h.	10 min.	0 °C	85
4	1.5 equiv.	12.5 equiv. / h.	10 min.	0 °C	85

[a] Rendimientos de los productos aislados por cromatografía en columna; [b] Aislado junto con un 11% del producto de partida.

También se evaluó la disminución del número de equivalentes del reactivo de Grignard (1.2 equiv.) y una temperatura menor (-20 °C). En ninguno de los casos se consiguió que la reacción se completara por lo que los rendimientos se presumieron menores. Aunque con los resultados obtenidos no se pueda corroborar nuestra hipótesis inicial de manera inequívoca, es evidente que la disminución de la temperatura tiene un efecto muy positivo sobre la reacción en el caso del cloruro de fenetilmagnesio (entradas 2 y 3). Además esta disminución de la temperatura también resulta ventajosa por el hecho de que permite aumentar el flujo de adición del nucleófilo (entradas 1 y 3).

Para cerciorarnos de que las nuevas condiciones de reacción se encontraban ligadas a la naturaleza del nucleófilo, aplicamos dichas condiciones a la reacción modelo entre el (3-yodopropil)benceno y el bromuro de (2-(1,3-dioxan-2-il)etil)magnesio. En este caso la disminución de la temperatura y el aumento del flujo de adición tienen un efecto muy negativo (**Esquema 106**).



Flujo de adición = 0.2 equiv./h.; $T = 25$ °C 80%

Flujo de adición = 12.5 equiv./h.; $T = 0$ °C 29%

Esquema 106

La reacción con el bromuro de [2-(1,3-dioxan-2-il)etil]magnesio requiere al menos dos equivalentes de este, otro tipo de nucleófilos, sin embargo, permiten disminuir la cantidad empleada hasta 1.5 equivalentes. Aunque aún desconocemos la razón por la que la reacción requiere más de los equivalentes teóricos según el modelo mecanístico (1.05 equiv.), no es de extrañar que en el caso de la adición a lo largo de 10 horas se necesite emplear más cantidad de reactivo de Grignard. Durante un tiempo de adición tan largo, muy posiblemente, parte del magnesiano se descompone en la jeringuilla, bien por el efecto de la temperatura o por el contacto con el aire. En los casos en lo que se empleaba otro magnesiano diferente del bromuro de [2-(1,3-dioxan-2-il)etil]magnesio, las condiciones de reacción no se reoptimizaron, ni en lo que respecta a la fuente de Ni ni al tipo de ligando, aceptándose la condiciones previamente seleccionadas.

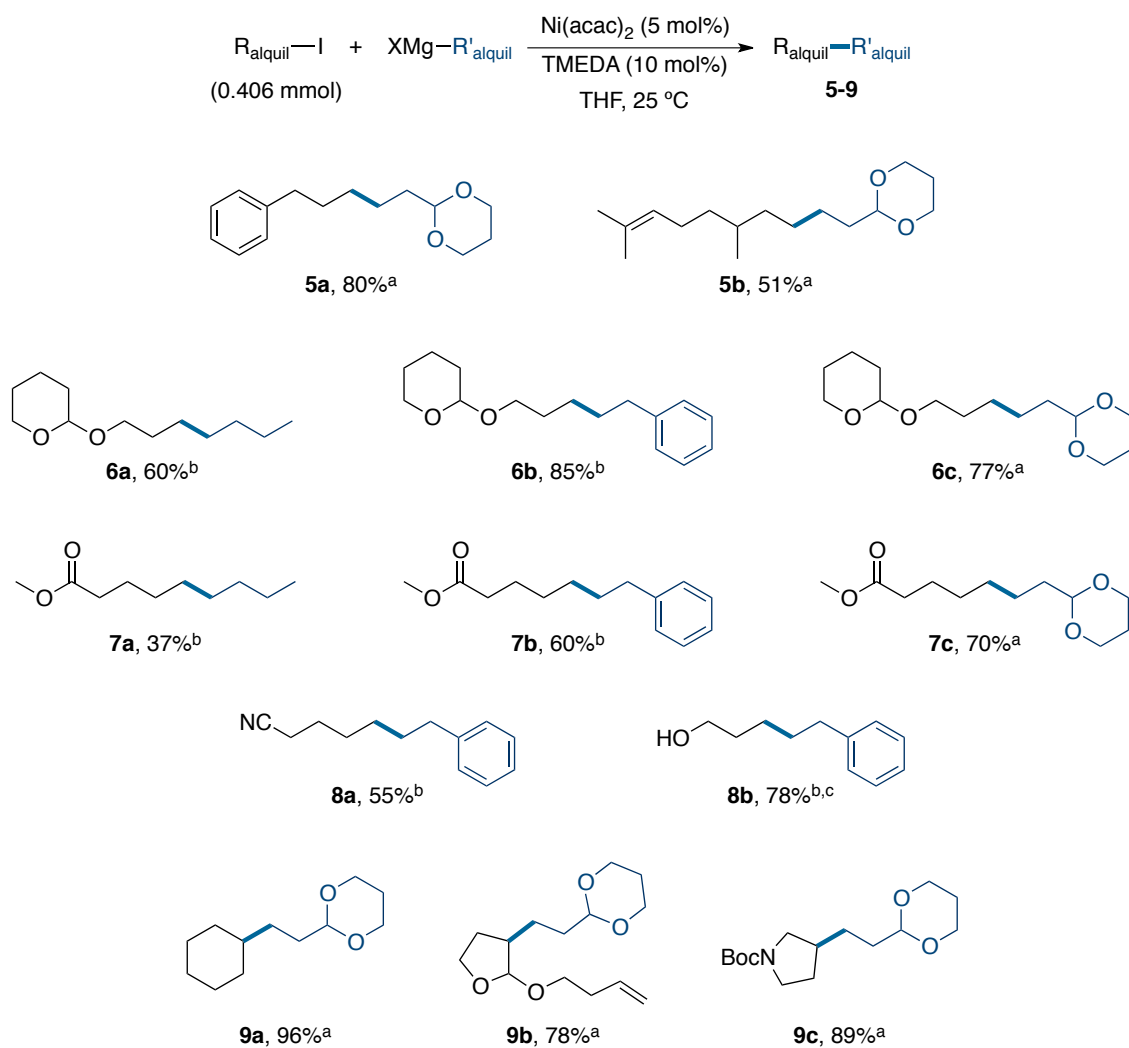
En resumen y tras realizar el estudio detallado anteriormente, se eligieron las siguientes condiciones de reacción:

a) $\text{Ni}(\text{acac})_2$ (5 mol%), TMEDA (10 mol%), THF, 25 °C, flujo de adición del bromuro de [2-(1,3-dioxan-2-il)etil]magnesio (2 equiv.) 0.2 equiv./h.

b) $\text{Ni}(\text{acac})_2$ (5 mol%), TMEDA (10 mol%), THF, 0 °C, flujo de adición del reactivo de Grignard 12.5 equiv./h.

Para finalizar este apartado relativo a la optimización de las condiciones de reacción, merece la pena apuntar que la reacción de bromuros o tosilatos, en lugar de yoduros alquílicos, no tenía lugar o transcurría de manera incompleta y con rendimientos muy bajos.

El paso siguiente consistió en evaluar la generalidad de la reacción con respecto al tipo de yoduro empleado. La reacción muestra buen comportamiento en presencia de grupos funcionales generalmente incompatibles en procesos de tipo Kumada por su elevada reactividad frente a reactivos de Grignard (**Esquema 107**).



Esquema 107

[a] La reacción se lleva a cabo a 25 °C con un flujo de adición del reactivo de Grignard (2 equiv.) de 0.2 equiv./h. [b] La reacción se lleva a cabo a 0 °C con un flujo de adición del reactivo de Grignard (1.5 equiv.) de 12.5 equiv./h. [c] El producto fue aislado con un 9% de 2-feniletanol.

Entre los datos aportados no se recogen los tiempos de reacción, dado que todas las reacciones fueron tratadas tras finalizar la adición del reactivo de Grignard, independientemente de las condiciones empleadas. Después del tratamiento, en ningún caso se detectó la presencia de producto de partida por técnicas de RMN ^1H .

La reacción tolera la presencia de grupos ésteres (**7a-7c**, Esquema 107) y grupos nitrilo (**8a**, Esquema 107), que, en ausencia del sistema catalítico, se descomponían sin producir el producto de acoplamiento. Para el caso concreto del grupo nitrilo la reacción no pudo llevarse a cabo a 25 °C, por lo que no se pudo obtener el producto de acoplamiento con el resto 2-(1,3-dioxan-2-il)etilo.

Los sustratos con grupos cetona, como la 4-yodo-1-fenilbutan-1-ona y la 6-yodohexan-2-ona (Figura 8) no dieron lugar a cantidades cuantificables del producto de acoplamiento, ni a 25 °C ni a 0 °C. Las observaciones sobre la reacción de la 2-(3-yodopropil)isoindolina-1,3-diona (Figura 8) y el bromuro de [2-(1,3-dioxan-2-il)etil]magnesio resultaron confusas, dado que aunque en un principio parecía obtenerse algún tipo de derivado de acoplamiento cruzado, su caracterización no fue posible, presumiblemente por la descomposición del o de los productos resultantes de la reacción.

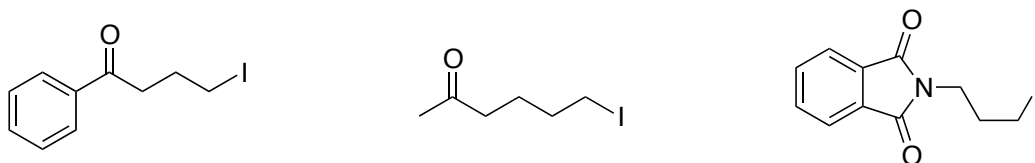


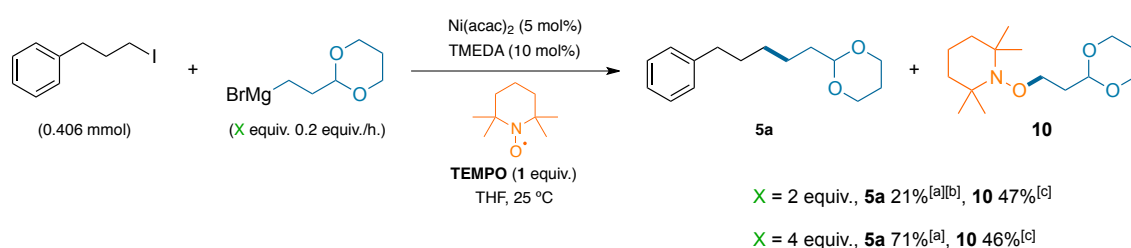
Figura 8

Por otro lado la reacción conducía a resultados muy buenos con electrófilos secundarios y, en este caso, se comprobó que la presencia de una amina protegida con el grupo BOC no alteraba el transcurso de la reacción (**9c**, Esquema 107). Por otro lado, el compuesto diseñado para el estudio de las ciclaciones para la formación de anillos de 6 miembros rindió el producto de acoplamiento directo por la posición secundaria (**9b**, Esquema 107), sin que se detectara, mediante RMN ^1H , la presencia de producto de ciclación-acoplamiento en el crudo de la reacción. Además, el producto de acoplamiento se obtuvo como una mezcla de dos isómeros a partir del yodoacetal *trans*. La baja diastereoselectividad estaría de acuerdo con un mecanismo radicalico donde la adición oxidante no transcurriera con inversión de la configuración tipo $\text{S}_{\text{N}}2$. La asignación de la configuración relativa de los centros no fue posible dado que el compuesto no era sólido y los experimentos de NOE no aportaron datos concluyentes.

La tendencia de los yoduros alquílicos secundarios a comportarse mejor que los primarios en las condiciones de reacción descritas aun no se ha explorado en profundidad. Futuros experimentos con yoduros terciarios y secundarios de

diferente naturaleza podrán arrojar luz sobre este fenómeno que no solo tiene implicaciones prácticas, sino que resulta muy interesante desde un punto de vista mecanístico.

Al igual que en el apartado anterior, se propuso un estudio sobre el efecto de un inhibidor radicalico. Para ello se llevó a cabo la reacción modelo, entre el (3-yodopropil)benceno y el bromuro de [2-(1,3-dioxan-2-il)etil]magnesio, en presencia de 1 equivalente de TEMPO. En las condiciones óptimas de reacción, la presencia de TEMPO provoca una disminución notable del rendimiento, pero no provoca la inhibición total de la formación del producto de acoplamiento cruzado (**Esquema 108**). Una posible explicación a este fenómeno podría ser que el TEMPO estuviera actuando como sustrato en una reacción competitiva, donde esté operando la misma especie catalítica que en el proceso convencional, o bien que dicha especie pueda regenerarse en las condiciones de reacción. Por ello se repitió la reacción añadiendo el doble de equivalentes del derivado de Mg y se pudo comprobar que, con esta modificación, la reacción de acoplamiento transcurría de la manera habitual (**Esquema 108**).



Esquema 108

[a] Rendimientos de los productos aislados, calculados con relación al (3-yodopropil)benceno. [b] El 64% del producto de partida fue recuperado. [c] Rendimientos de los productos aislados, calculados con relación al TEMPO.

En un principio, la baja diastereoselectividad en el caso de **9b** (**Esquema 107**) y el hecho de que el TEMPO reaccione sin alterar el transcurso habitual de la reacción (**Esquema 108**) resultaban indicios claros de la intervención de intermediarios radicalicos en el transcurso de la reacción. Esto estaría de acuerdo con que, en estas condiciones de reacción concretas, estuviese operando un mecanismo formal Ni(I)/Ni(III) con adición oxidante vía radicalica en dos etapas.

Así, en este punto se planteó un estudio comparativo de la reacción usando un ligando diamino (TMEDA), en lugar de los ligandos de tipo piridínico capaces de aceptar densidad electrónica en los orbitales π -antienlazantes, y de las diferentes propiedades electrónicas del complejo de Ni con el ligando TMEDA con respecto a los complejos que contienen ligandos π -aceptores.

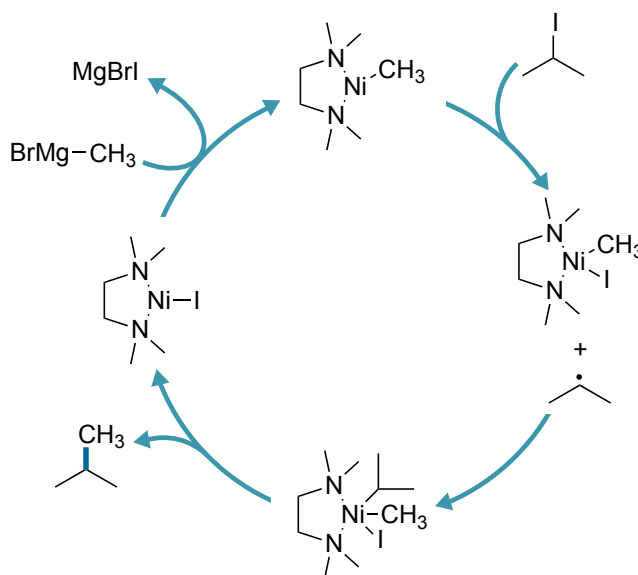
La incapacidad para aislar las especies de Ni involucradas convirtió a los cálculos computacionales en la herramienta más conveniente para realizar este estudio. A pesar de las limitaciones intrínsecas de los cálculos computacionales para el estudio de los mecanismos de reacción, estos constituyen un instrumento, muy poderoso y en continua evolución, para afrontar el análisis de procesos químicos muy difíciles de abordar mediante otras técnicas más convencionales.

Revisando la **Tabla 7** de optimización de las condiciones de reacción (pág. 120) se puede comprobar que, aunque la relación óptima metal-ligando es 1:2, la reacción rinde resultados prácticamente igual de buenos con una relación 1:1. Dado que la mejoría al añadir mayor proporción de ligando precatalizador se observa usando NiCl_2 como precatalizador, dicha mejora podría estar relacionada con una alteración de los equilibrios de solubilidad más que con una coordinación de varias moléculas de TMEDA al centro metálico. Los estudios posteriores con diferentes poliaminas parecen sugerir de nuevo la coordinación de un único ligando bidentado al centro metálico. No obstante, al igual que en el apartado anterior de esta discusión de resultados, es posible que el mecanismo de la reacción sea más complejo y el exceso de ligando esté ejerciendo algún efecto en el proceso. Aunque la investigación a este respecto continúa, a continuación se mostrarán los avances realizados considerando un modelo de reacción donde una única molécula de TMEDA actúa como ligando.

Como hipótesis inicial se planteó la posibilidad de que, en las condiciones de reacción, se formase una especie metálica de Ni(I) que fuese el complejo catalíticamente activo. Como hemos comentado en otros apartados de esta tesis doctoral, aunque los mecanismo de formación de dichas especies aun no están bien establecidos, existen suficientes pruebas empíricas que permiten proponer de manera razonable la formación de las mismas a partir de compuestos de Ni(II).

Basándonos en los estudios recogidos en la bibliografía y en los precedentes de nuestro grupo de investigación, es razonable pensar que la transmetalación tenga lugar en el ciclo catalítico como paso previo a la adición oxidante, quedando cerrado el ciclo catalítico tras la eliminación reductora y la regeneración de la especie catalíticamente activa. Además, en este caso al tratarse de reacciones donde se emplean reactivos de Grignard, muy nucleófilos, parece razonable una primera etapa de transmetalación que, en un principio, no sea la etapa limitante de la velocidad de reacción.

Por ello el estudio del mecanismo comenzó por la adición oxidante sobre una especie de Ni(I) con el resto orgánico proveniente de la transmetalación con el derivado de Mg (**Esquema 109**).



Esquema 109

Como modelo para el estudio computacional se seleccionó la reacción entre el 2-yodopropano y el bromuro de metilmagnesio, empleando un complejo de Ni con un ligando TMEDA. Este modelo representa razonablemente bien el proceso objeto de estudio y permite extrapolar satisfactoriamente los resultados.

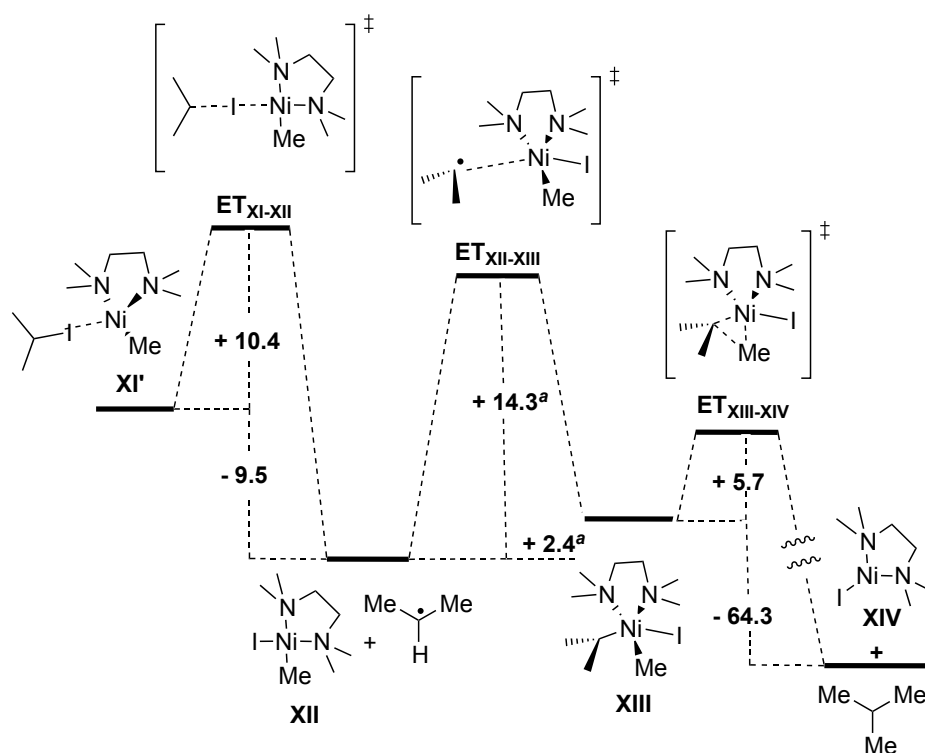
Los cálculos se han llevado a cabo a nivel DFT, empleando B3LYP como funcional de densidad y una base de cálculo doble-zeta. Para los átomos de Ni y halógeno se han empleado pseudopotenciales de tipo Hay-Wadt (LAN2DZ). Este nivel de cálculo es el habitual y ha mostrado ser suficiente para la obtención de geometrías y valores de energía relativa aceptables. Para el estudio de orbitales moleculares y de densidad de spin se realizaron cálculos single-point a nivel MP2 sobre las estructuras previamente optimizadas a nivel DFT, dado que los orbitales de Kohn-Sham no son siempre adecuados por las aproximaciones que conlleva el método DFT.

Como se verá más adelante, la estructura optimizada del complejo de Ni(TMEDA)CH_3 muestra una geometría no simétrica, próxima a una geometría plano cuadrada con una vacante de coordinación (pág. 132). Los cálculos computacionales condujeron a un compuesto de asociación (**XI'**) entre el 2-yodopropano y el complejo de Ni(TMEDA)CH_3 (**Esquema 110**). Dicha asociación resultaba termoneutra, desde un punto de vista entálpico, y permitió realizar los cálculos sobre la adición oxidante partiendo de dicho complejo de asociación. Así, los valores de las energías de activación pueden ser considerados válidos dado que la asociación previa no supone un coste energético adicional.

A diferencia del apartado anterior, donde se empleaban yoduros arílicos y se propuso una adición oxidante de tres centros, en este caso, como ya hemos

argumentado, una adición oxidante en dos etapas con la formación de un radical intermedio parece una opción muy razonable y de acuerdo con los resultados experimentales.

Los cálculos realizados en esta dirección parecen apoyar dicha hipótesis con energías de activación bajas y compatibles con las condiciones de reacción. A partir del complejo **XI'** se localizó el estado de transición para la abstracción del yodo por parte del complejo de Ni(I), generando el consiguiente radical y un especie de Ni(II) (**XII**) por ruptura homolítica del enlace C-I (**Esquema 110**). Se trataba, pues, de un proceso termodinámicamente favorable caracterizado por una barrera de activación razonable (10.4 kcal mol⁻¹).



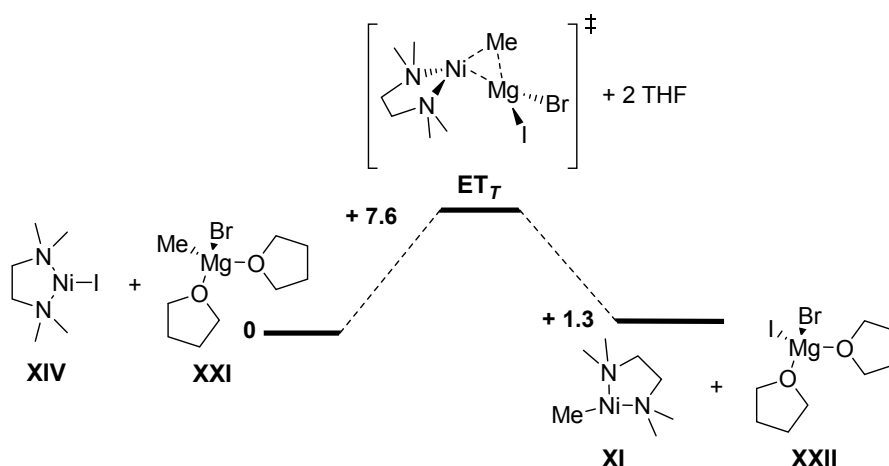
B3LYP/6-31G(d) (C,H,O,N) / LANL2DZ (Ni, I) / PCM ΔG relativas (kcal mol⁻¹)

Esquema 110

La coordinación del radical a la especie de Ni(II) (**XII**), que conlleva la formación de una especie de Ni(III) (**XIII**), parecía transcurrir de nuevo con una energía de activación compatible con las condiciones de reacción (14.3 kcal mol⁻¹). En este caso se trataba de un proceso ligeramente desfavorable energéticamente y, por ende, reversible. No obstante, la baja energía de activación de la consiguiente eliminación reductora C-C en la especie de Ni(III) en un proceso altamente exergónico justificaría la coordinación del radical a la especie de Ni(II). Así, tras el proceso de eliminación reductora y la formación del enlace C-C se generaría de nuevo la especie catalíticamente activa previa a la transmetalación.

Para completar el estudio del ciclo catalítico propuesto se abordó el estudio computacional de dicho proceso de transmetalación. Aunque es razonable pensar que en el caso de las reacciones de tipo Kumada la transmetalación no suponga ningún inconveniente se pretendía comprobar si, computacionalmente, era posible encontrar para este proceso un estado de transición a partir de un complejo de Ni(I)/TMEDA.

El estudio computacional se realizó teniendo en cuenta que los derivados de Mg implicados en el proceso se encontrarían solvatados, es decir, coordinados a dos moléculas de THF. El estado de transición para el proceso de transmetalación solo pudo ser calculado excluyendo de los cálculos las moléculas de disolvente coordinadas (**Esquema 111**). No obstante, aunque la coordinación del THF y su efecto estabilizante en dicho estado de transición no pudo ser calculado, el estado de transición hallado puede ser considerado como el límite superior en el proceso de transmetalación. Así, la barrera energética de este proceso supondría la máxima energía requerida, sin tener en cuenta la estabilización que ejercería el disolvente en el estado de transición. Es razonable por tanto, atendiendo a los valores de energía de activación, suponer que la transferencia del resto orgánico por parte del reactivo de Grignard a la especie de Ni(I) no supone la etapa limitante de la velocidad del proceso catalítico global, un dato que está de acuerdo con la elevada reactividad de los derivados de Mg en reacciones de acoplamiento cruzado de tipo Kumada.



Esquema 111

Como se ha comentado anteriormente, se afrontó el estudio computacional de la estructura electrónica del complejo de Ni(I) propuesto y su comparativa con los precedentes bibliográficos.

Los cálculos de orbitales moleculares a nivel MP2 muestran que el electrón desapareado en el complejo Ni(TMEDA)CH₃ (**XI**) se encuentra localizado fundamentalmente en un orbital centrado en el Ni. El complejo muestra una

geometría no simétrica en donde el orbital SOMO ocupa la vacante de coordinación de una estructura pseudo-planocuadrada (**Figura 9**). Si uno revisa los precedentes bibliográficos comentados en la introducción, en los casos donde el ligando es de naturaleza piridínica las especies de Ni(I) se asemejan más, tanto en estructura como en configuración electrónica, a especies de Ni(II) con un ligando anión radical. En este caso, dada la ausencia de orbitales π -antienlazantes en el ligando, la deslocalización del electrón desapareado del Ni en dichos orbitales no es posible y este se encuentra en un orbital centrado en el metal, lo que supone el primer estudio de una especie de Ni(I) donde el ligando no se comporta como una aceptor de densidad electrónica. Para corroborar este estudio de orbitales, se analizaron la poblaciones de spin calculando los NBO (orbitales naturales de enlace) que permiten conocer la densidad de spin sobre cada átomo del modelo.

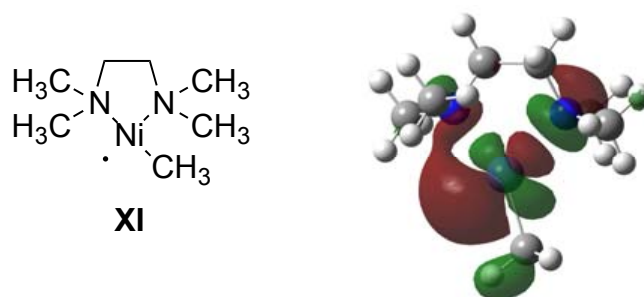


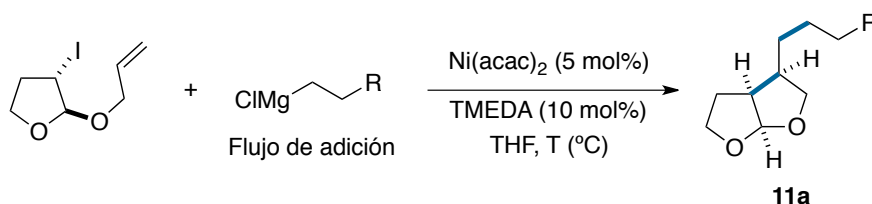
Figura 9

3.2.2 Reacciones en cascada de ciclación-acoplamiento empleando 6-yodoalquenos como electrófilos.

Tanto las evidencias experimentales como los estudios computacionales apuntaban a una adición oxidante radicalica sobre el sistema catalítico desarrollado. Por ello el siguiente objetivo era expandir este tipo de procesos a reacciones en cascada de ciclación-acoplamiento. Este tipo de reacciones en cascada es muy atractivo desde un punto de vista sintético, dado que en única etapa es posible formar dos enlaces C-C, proporcionando una nueva herramienta retrosintética para la construcción de ciclos de 5 miembros sustituidos.

En este tipo de procesos se pudo advertir que el transcurso de la reacción, dependiendo del tipo de reactivo de Grignard implicado, se ajusta a las observaciones realizadas en los acoplamientos sencillos. Así, por ejemplo, una disminución en la temperatura de reacción junto con un aumento en el flujo de adición del derivado de Mg produce un aumento en los rendimientos en los casos en los que el reactivo de Grignard no contiene el grupo acetal (entrada 3 frente a 1 y 2 o entrada 5 frente a 4, **Tabla 11**). Para el bromuro de [2-(1,3-dioxan-2-il)etil]magnesio, de nuevo, una adición lenta a temperatura ambiente proporcionan los mejores resultados (entrada 7 frente a 6, **Tabla 11**).

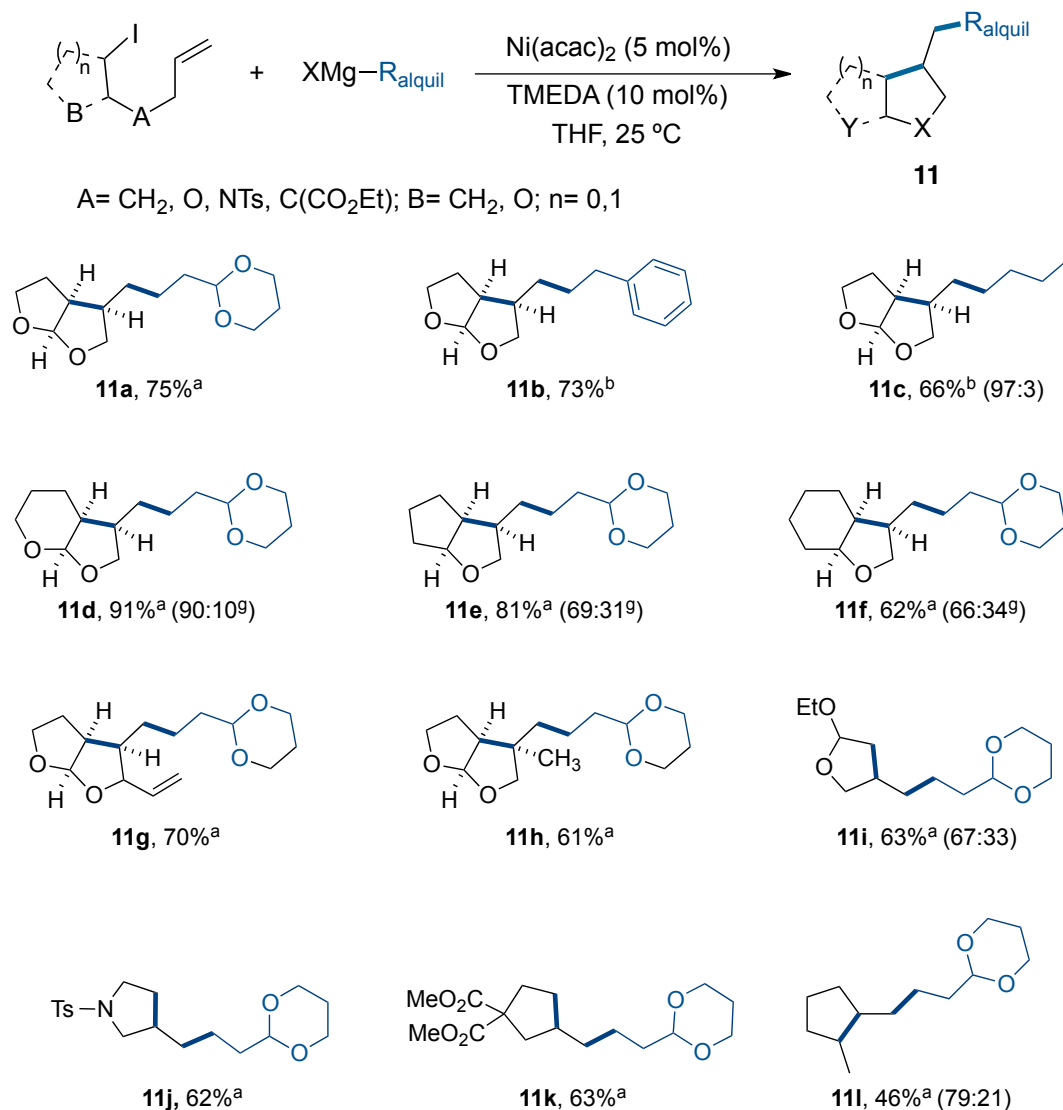
Tabla 11



Entrada	R	XMg-R	Flujo de adición	Tiempo	T (°C)	Rendimiento ^[a] (%)
1	Ph	1.5 equiv.	0.2 equiv. / h.	10 h.	25 °C	21
2	Ph	1.5 equiv.	12.5 equiv. / h.	10 min.	25 °C	53
3	Ph	1.5 equiv.	12.5 equiv. / h.	10 min.	0 °C	73
4	Et	1.5 equiv.	0.2 equiv. / h.	10 h.	25 °C	54
5	Et	1.5 equiv.	12.5 equiv. / h.	10 min.	0 °C	66
6	1,3-dioxil	2 equiv.	0.2 equiv. / h.	10 h.	25 °C	75
7	1,3-dioxil	2 equiv.	12.5 equiv. / h.	10 min.	0 °C	43

[a] Rendimientos de los productos de ciclación-acoplamiento aislados por cromatografía en columna.

A continuación se afrontó el estudio de la generalidad del proceso con una serie de sustratos capaces de formar anillos de 5 miembros mediante una ciclación radicalica previa al proceso de acoplamiento cruzado. Como productos de partida se emplearon 6-yodoalquenos, bien de cadena abierta o bien con estructuras cíclicas, como los implicados en la ciclaciones de tipo Ueno-Storck, que permitieron formar en una única operación sintética dos nuevos enlaces $C(sp^3)$ - $C(sp^3)$ (Esquema 112).



Esquema 112

[a] La reacción se lleva a cabo a 25 °C con un flujo de adición del reactivo de Grignard (2 equiv.) de 0.2 equiv./h. [b] La reacción se lleva a cabo a 0 °C con un flujo de adición del reactivo de Grignard (1.5 equiv.) de 12.5 equiv./h. En la imagen han sido representados los isómeros mayoritarios que corresponden a aquellos que disponen los tres hidrógenos en el mismo lado del plano y tratándose en todos los caso de mezclas racémicas (el isómero minoritario se corresponde con el epímero en el carbono no fusionado).

En general la reacción se produce adecuadamente, obteniéndose rendimientos de moderados a muy buenos en prácticamente la totalidad de los casos estudiados. En el caso del compuesto **11l** el rendimiento es notablemente inferior a la media, pero no hay que olvidar que se trata de un proceso de ciclación a partir de un sustrato sin ningún tipo de restricción conformacional previa.

Cuando la reacción se lleva a cabo a partir de yodoacetales cíclicos se obtienen proporciones diastereoméricas elevadas que conducen casi exclusivamente a un único diastereoisómero tras la purificación en columna (**11a-11d**, **11g** y **11h**, Esquema 112).

La presencia del oxígeno del anillo se revela fundamental en el estereocontrol de la ciclación, un efecto habitual en los procesos de ciclación radicalica. Para los sustratos que no contienen dicha función oxigenada se observa una disminución notable de la diastereoselectividad (**11e** y **11f**, Esquema 112).

En el caso del producto **11e** (Esquema 112), ambos isómeros pudieron ser separados mediante técnicas cromatográficas, lo que facilitó la determinación de su configuración relativa mediante experimentos NOESY. La configuración relativa del resto de los ejemplos se estableció por extrapolación de estos resultados tras el análisis de los experimentos NOESY para cada ejemplo.

Para el caso del compuesto **11g** (Esquema 112) los experimentos NOESY no son resultaron concluyentes para determinar la configuración relativa del carbono alílico. No obstante, basándonos en un modelo molecular y en los datos aportados en la bibliografía, parece razonable pensar que se trata del compuesto que dispone el resto alílico en la misma cara que los 3 hidrógenos representados en la molécula.

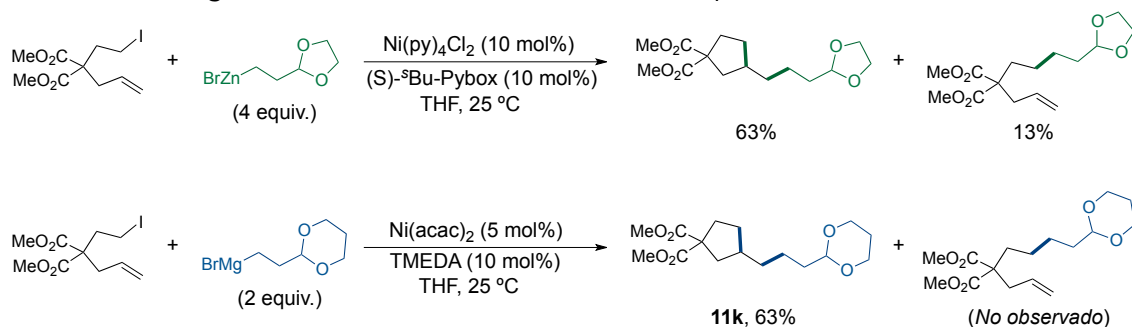
Para los compuestos **11i** y **11l** (Esquema 112) se pudo determinar la relación de isómeros mediante técnicas analíticas de cromatografía de gases acoplada a un detector FID o un detector de masas. En ambos casos se desconoce la configuración relativa de los isómeros detectados.

Desde un punto mecanístico puede resultar interesante analizar los datos comparativamente con los obtenidos en nuestro grupo de investigación para este mismo tipo de procesos pero en reacciones de tipo Negishi.

Quizás las conclusiones más interesantes se pueden extraer mediante la comparación de los resultados obtenidos empleando el 2-alil-2-(2-yodoetil)malonato de dimetilo como sustrato frente a dos nucleófilos, uno derivado de Zn y el otro de Mg, de estructura similar (Esquema 113).¹⁷¹ A pesar de que los rendimientos en el producto de ciclación-acoplamiento son iguales, en los

¹⁷¹ V. B. Phapale, E. Buñuel, M. García-Iglesias, D. J. Cárdenas, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 8790-8795.

procesos de tipo Negishi se obtiene una cantidad considerable del producto de acoplamiento directo mientras que en los procesos de tipo Kumada no se observó en ningún momento la formación de dicho producto.



Estos resultados podrían atribuirse a las diferencias en la velocidad de coordinación del radical generado en la primera etapa de la adición oxidante con la especie de Ni. Los datos sugieren que en los procesos de tipo Kumada esa velocidad de coordinación es menor, aumentando así el tiempo de vida del radical libre y facilitando la ciclación antes de que tenga lugar el resto del proceso. Estas diferencias, muy probablemente se deban a la distinta naturaleza del complejo de Ni(II) intermedio debido a la presencia de ligandos diferentes.

Para obtener más información en este sentido se emplearon relojes radicálicos¹⁸² como sustratos de la reacción (Tabla 12) y los resultados se compararon con los obtenidos en el trabajo anterior relativo a las reacciones de tipo Negishi.

Tabla 12

Entrada	Sustrato	Productos	k (s ⁻¹) ^[a]	Reacción	Rendimiento ^[b] (%)
1			6.7 · 10 ⁷	Negishi (n = 0)	63% (12:13 , 0:100)
				Kumada (n = 1)	41% (12:13 , 0:100)
2			2.3 · 10 ⁵	Negishi (n = 0)	41% (14:15 , 100:0)
				Kumada (n = 1)	20% (14:15 , 50:50)

[a] Ver referencia 182 [b] Rendimiento del producto aislado por cromatografía en columna.

¹⁸² M. Newcomb en *Radicals in Organic Synthesis*, Vol. 1 (Eds: P. Renaud, M. P. Sibi), Wiley-VCH, Weinheim, **2001**, capítulo 3.1, pág. 317-336.

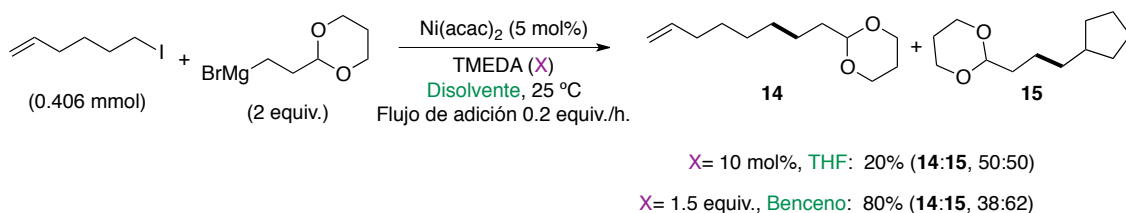
En ambos casos se pudo comprobar que el tiempo de vida del hipotético radical intermedio es suficiente para producir la apertura del anillo de todo el ciclopropano previo a la coordinación del radical a la especie de Ni (entrada 1, **Tabla 12**). Sin embargo, en el caso del 6-yodohex-1-eno la reacción de tipo Negishi produce únicamente el producto de acoplamiento, mientras que la reacción de tipo Kumada suministra una mezcla 50:50 del producto de acoplamiento y el producto de ciclación-acoplamiento (entrada 2, **Tabla 12**). Estas evidencias experimentales de nuevo sugieren que el tiempo de vida del radical generado, tras la ruptura homolítica del enlace C-I, es mayor en el proceso de tipo Kumada que en el de tipo Negishi y es suficiente como para producir la ciclación de parte del sustrato previa proceso de acoplamiento.

Por otro lado, llama la atención que el empleo de 6-yodohex-1-eno diera como resultado reacciones con rendimientos globales muy bajos, sobre todo si se comparan con los del sustrato modelo, el (3-yodopropil)benceno, de estructura relativamente similar. En un principio los bajos rendimientos se atribuyeron a la formación de productos volátiles que se eliminaban durante el tratamiento de la reacción. Una de esos productos podría ser resultado de la deshalogenación, mediante la abstracción de H del THF por parte del radical intermedio. Con el fin de evitar esta reacción paralela la reacción se ensayó en un disolvente que con H menos susceptibles de ser abstraídos radicalicamente. Para ello se llevó a cabo la eliminación del THF de la disolución del reactivo de Grignard comercial y la posterior disolución del reactivo en benceno. El benceno cumplía el requisito esencial para lograr nuestro objetivo, dado que la posible abstracción de H de una molécula de benceno por vía radicalica generaría un radical fenilo bastante inestable, en un proceso que se puede presumir muy desfavorable energéticamente.¹⁸³

De este modo se decidió la sustitución del THF por benceno. Los primeros ensayos no permitieron sacar muchas conclusiones dado que la reacción se producía de manera incompleta y con bajos rendimientos. Tomando con cautela las observaciones experimentales cualitativas, se barajó como posible causa de los malos resultados la baja solubilidad del sistema catalítico en el nuevo disolvente que propiciaba la aparición de precipitado al comienzo de la reacción, un fenómeno que no tiene lugar cuando la reacción se lleva a cabo en THF, donde se observa una disolución transparente y coloreada al comienzo de la misma. Con la idea de sustituir el THF por benceno, se decidió emplear la TMEDA como aditivo, en lugar de usarlo como ligando en cantidades catalíticas, intentando conseguir solventar, de este modo, los problemas de solubilidad sin tener que recurrir al empleo de disolventes etéreos.

¹⁸³ M. Paradas, A. G. Campaña, T. Jiménez, R. Robles, J. E. Oltra, E. Buñuel, J. Justicia, D. J. Cárdenas, J. M. Cuerva, *J. Am. Chem. Soc.* 2010, 132, 12748-12756.

Definitivamente la estrategia de emplear benceno resultó ventajosa, logrando así un incremento notable en el rendimiento de la reacción (**Esquema 114**).



Esquema 114

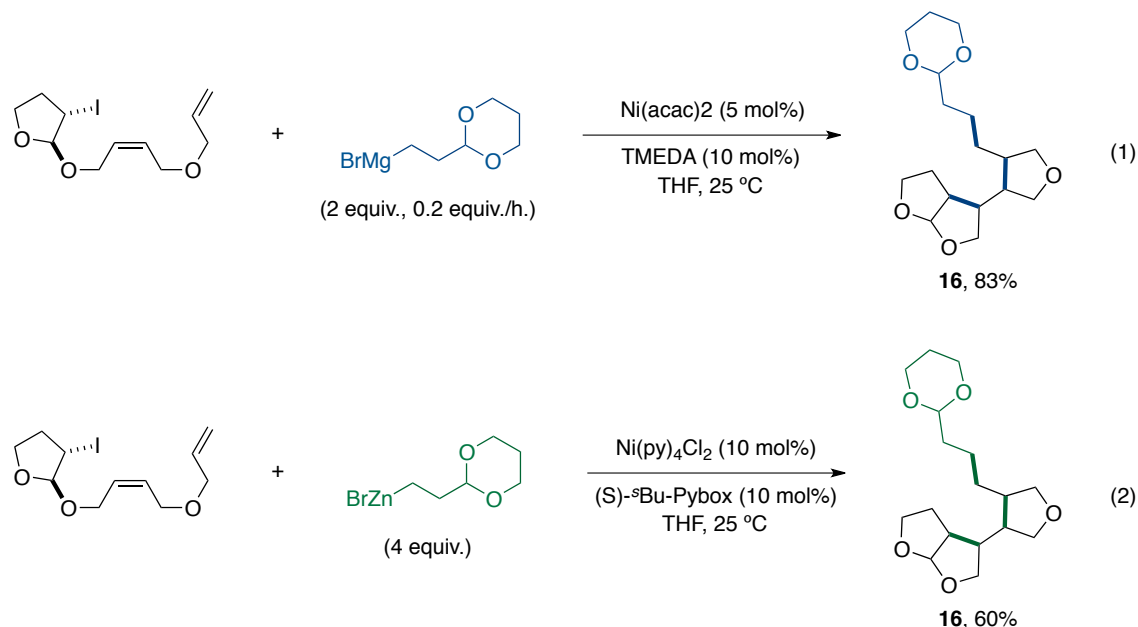
El hecho de que la distribución de productos varíe dependiendo del tipo de disolvente empleado también supone un dato curioso. Al no haberse analizado el resto de productos de la reacción es difícil sacar conclusiones que permitan explicar este fenómeno. No obstante, una explicación razonable es que la velocidad de abstracción de H de los posibles radicales intermedios, el lineal y el producido tras la ciclación, sea distinta. En el caso en el que se emplea THF como disolvente casuísticamente se obtiene una distribución de los productos de acoplamiento 50:50, lo cual no quiere decir que la distribución de los hipotéticos radicales que preceden a los productos sea también de 50:50. Se trata de un promedio final en el que están involucrados todos los procesos paralelos que pueden tener lugar en una reacción de acoplamiento cruzado. Al emplear benceno como disolvente y minimizar los procesos de abstracción de H es normal que la distribución del radical que se vaya a coordinar al Ni también varíe, al impedirle tomar un camino secundario como sería el de la formación del producto de deshalogenación.

Pero como ya se a mencionado al desconocer las proporciones de los productos secundarios formados en el proceso es difícil un análisis más en profundidad en cuanto a velocidades relativas se refiere.

Las pruebas empíricas apoyan un mecanismo donde se generan intermedios radicálicos cuyo tiempo de vida es muy dependiente de la naturaleza del complejo de Ni empleado como sistema catalítico. Además, los datos sugieren que en el caso de las reacciones de tipo Kumada este tiempo de vida es mayor que en las condiciones empleadas en las reacciones de tipo Negishi. Un mayor tiempo de vida del radical libre puede tener repercusiones negativas, al fomentarse procesos laterales indeseados, pero también se puede aprovechar para explotar la química radicálica previa al proceso de acoplamiento.

En este sentido, se diseñó un sustrato que pudiese ciclar radicalicamente dos veces antes de sufrir el acoplamiento (**Esquema 115**). Aunque el producto **16** se obtuvo como una mezcla de, al menos, 4 isómeros, según pudo observarse por GC-MS, se obtuvo el producto resultante de la formación de 3 nuevos enlaces C(sp³)-C(sp³) con un elevado rendimiento y a partir de un sustrato relativamente

fácil de sintetizar (ecuación 1, **Esquema 115**). Como dato adicional se evaluó el comportamiento de dicho sustrato en las condiciones de Negishi, obteniéndose peores resultados en cuanto a rendimiento y ninguna mejora en cuanto al esterocontrol (ecuación 2, **Esquema 115**).



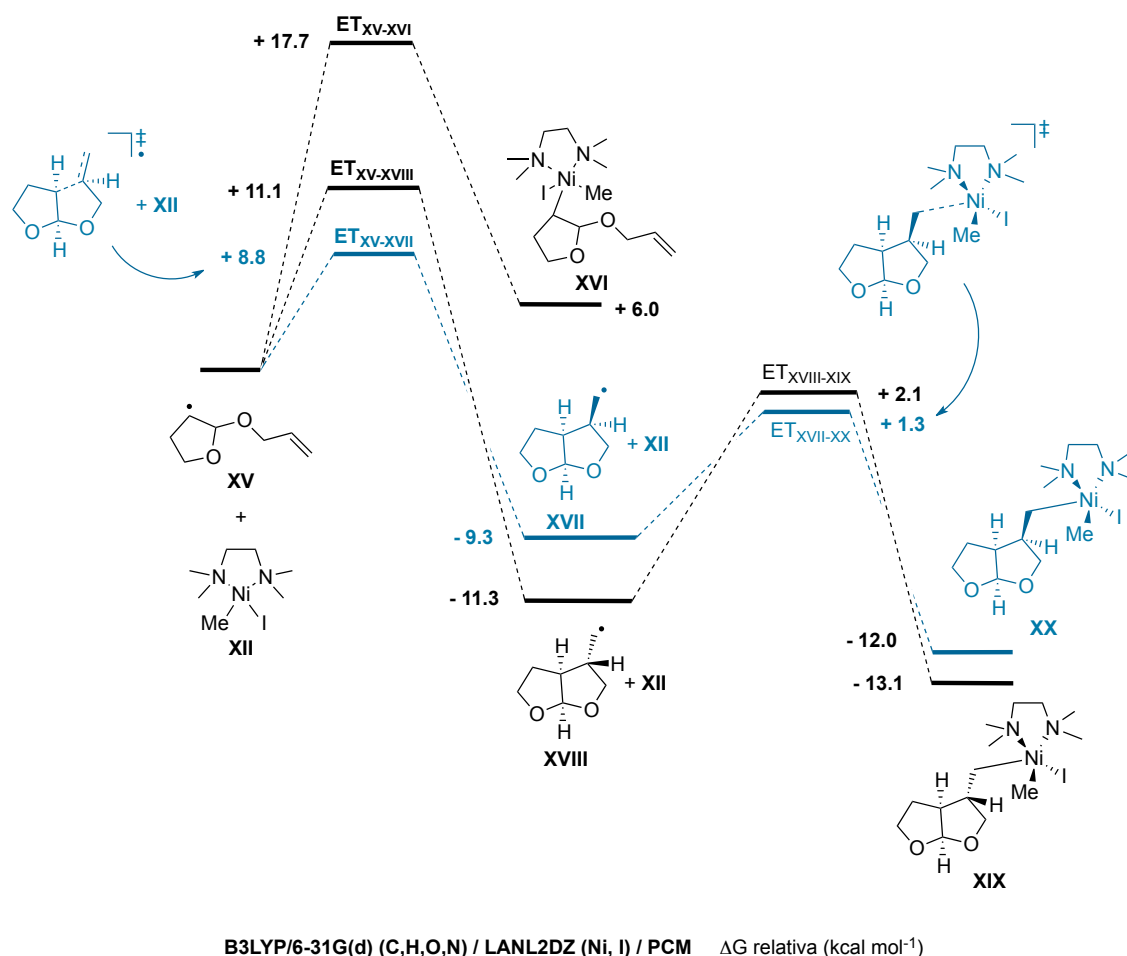
Esquema 115

En el caso de los procesos de ciclación-acoplamiento también se pretendía conocer si el mecanismo propuesto para los acoplamientos sencillos, Ni(I)/Ni(III), podía resultar compatible y razonable. Para ello se estudió computacionalmente el proceso de coordinación del radical a la especie de Ni(II), generado tras la ruptura homolítica del enlace C-I promovida por el complejo de Ni(I). Se eligieron como modelos el radical generado tras la abstracción del yodo en el *E*-2-(alililo)-3-yodotetrahidrofurano (**XV**) y el complejo de Ni(II) que resultaría de dicha abstracción (**XII**) (**Esquema 116**).

Los valores de energía libre que se muestran en el esquema revelan que las evidencias experimentales son compatibles con un mecanismo de estas características (**Esquema 116**). El proceso de ciclación radicalica se muestra energéticamente más favorable que la posible coordinación del radical secundario al complejo de Ni (**XVI**), lo que explicaría que no se observe experimentalmente el producto de acoplamiento directo.

Por otro lado, la ciclación radicalica seguida de la coordinación del nuevo radical generado a la especie de Ni(II) ocurriría con unas energías de activación razonables y compatibles con las condiciones de reacción (**Esquema 116**). Además el mecanismo propuesto permite justificar la diastereoselectividad del proceso, demostrando que un control cinético del proceso llevaría principalmente

a la formación del derivado mayoritario que se observa experimentalmente, en detrimento del epímero.

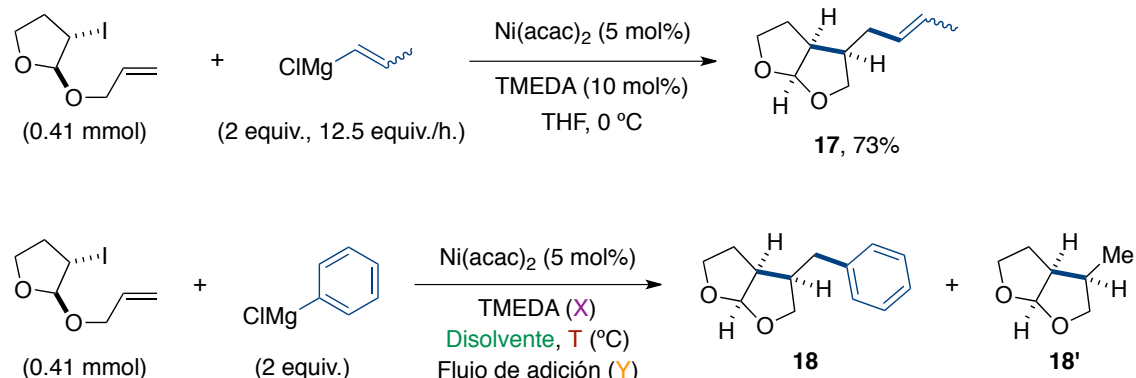


Esquema 116

Para completar el estudio de este tipo de procesos de ciclación-acoplamiento, se evaluó el comportamiento de otro tipo de reactivos de Grignard. Por un lado se emplearon nucleófilos no alquílicos, como cloruro de fenilmagnesio y cloruro de 1-propenilmagnesio, y por otro nucleófilos alquílicos secundarios como el bromuro de ciclopropilmagnesio y el cloruro de sec-butilmagnesio.

El cloruro de 1-propenilmagnesio proporcionó muy buenos resultados (**Esquema 117**). Para el caso del cloruro de fenilmagnesio de nuevo fue necesario emplear la estrategia de benceno como disolvente y TMEDA como aditivo para alcanzar rendimientos competitivos (**Esquema 117**). Parece razonable asumir que el empleo de un resto arilo modifica las propiedades electrónicas de los complejos de Ni involucrados en la reacción, por lo que la velocidad de coordinación del radical se ve alterada. De nuevo la sustitución del THF por benceno resultó clave a la hora de reducir los productos secundarios de deshalogenación y, por consiguiente, en el aumento del rendimiento. Por otro lado, el cambio en las condiciones de

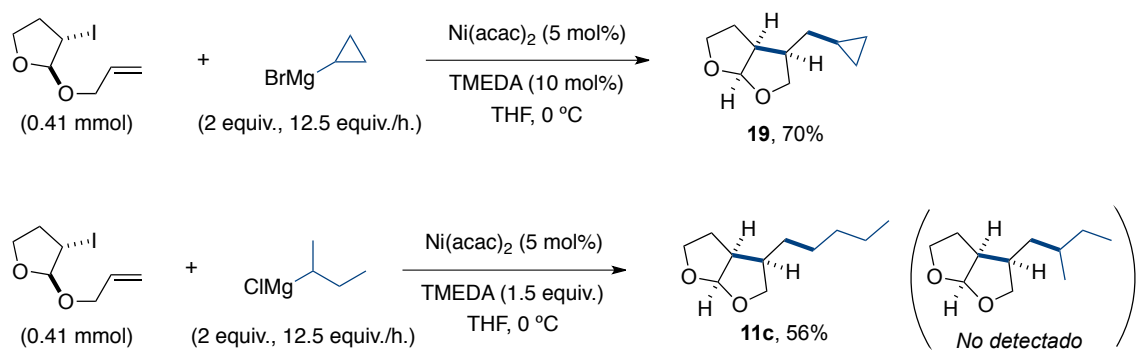
reacción, el flujo de adición y la temperatura, no afecta a los resultados ni en lo que respecta al rendimiento ni a la distribución de los productos.



Entrada	X	Disolvente	Y	T	18	18'
1	10 mol%	THF	0.2 equiv./h.	25 °C	37%	9%
2	1.5 equiv.	Benceno	0.2 equiv./h.	25 °C	69%	0%
3	1.5 equiv.	Benceno	12.5 equiv./h.	0 °C	69%	0%

Esquema 117

En el caso de los nucleófilos alquílicos secundarios los resultados fueron muy interesantes. El uso de cloruro de ciclopropilmagnesio rindió el resultado esperado, sin embargo no hay que perder de vista que se trata de un resto secundario atípico por tratarse de un ciclo muy tensionado donde los carbonos tienen un elevado carácter sp^2 (Esquema 118). El empleo de cloruro sec-butilmagnesio reveló que la reacción no transcurría adecuadamente con restos secundarios convencionales, conduciendo al producto de isomerización (Esquema 118). El cloruro de sec-butilmagnesio se comercializa como una disolución en Et_2O y, aunque se trata de un disolvente coordinante, experimentalmente se encontraron ciertos problemas relacionados, presumiblemente, con la solubilidad. Una vez más el empleo de TMEDA como aditivo permitió solventar dichos problemas y lograr así la conversión total en la reacción.

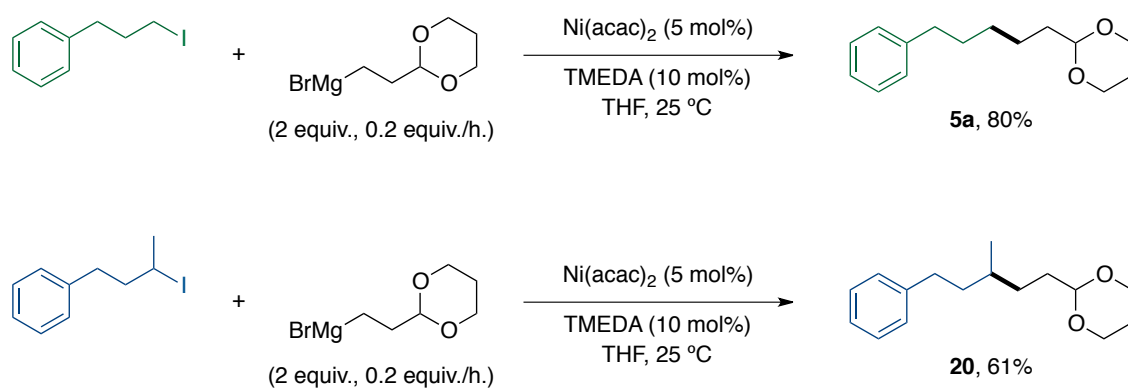


Esquema 118

Es muy probable que el producto de isomerización (**11c**) se forme mediante procesos de β -eliminación de H, seguidos de la hidrometalación de la olefina resultante con la regioquímica contraria. Con el fin de recabar más datos acerca esta suposición se plantearon algunos experimentos adicionales.

Dado que los acoplamientos sencillos tenían lugar con buenos rendimientos con electrófilos alquílicos secundarios, parece factible aceptar que los procesos de β -eliminación no tengan lugar sobre el resto proveniente del electrófilo. Sin embargo, todos los casos estudiados hasta ese momento implicaban electrófilos secundarios cíclicos, por lo que se planteaba la duda sobre si este comportamiento era exclusivo para este tipo de sustratos o era extrapolable a yoduros secundarios no cíclicos.

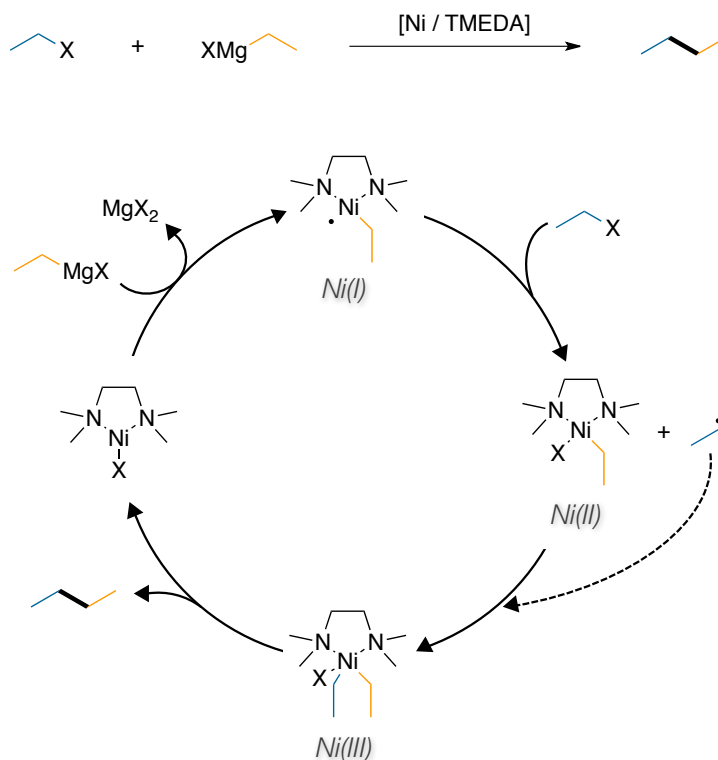
Para resolver esta cuestión, se evaluó el comportamiento del (3-yodobutil)benceno, estructuralmente muy similar al modelo empleado en la optimización pero de naturaleza secundaria, bajo las condiciones de reacción óptimas (**Esquema 119**).



Esquema 119

Aunque el rendimiento obtenido es menor, comparado con la reacción modelo, tanto el valor como el hecho de que no se observe isomerización sugieren que los procesos de β -eliminación/inserción no deben tener lugar sobre el resto proveniente del electrófilo.

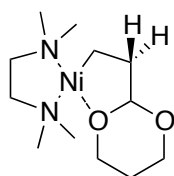
Si nos detenemos en el mecanismo propuesto para la reacción de acoplamiento el único punto donde sería posible una β -eliminación en el resto alquílico que proviene del electrófilo es el complejo de Ni(III). Sin embargo, si la β -eliminación tuviese lugar en Ni(III) podrían observarse isomerizaciones tanto en el nucleófilo como en el electrófilo si ambos restos fuesen iguales (**Esquema 120**).



Esquema 120

El hecho de que la isomerización solo ocurra en el resto alquílico del derivado de Grignard parece indicar que la β -eliminación tiene lugar en los intermedios de $Ni(I)$ o $Ni(II)$, donde el resto orgánico del electrófilo aún no se encuentra coordinado al complejo metálico.

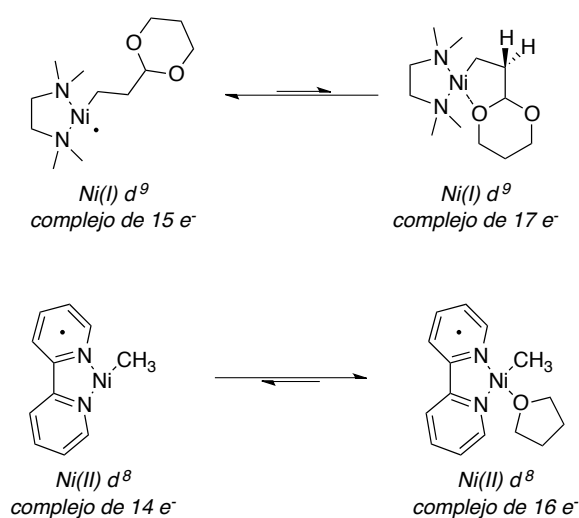
Como primera opción se barajó la posibilidad de que este fenómeno ocurriese en la especie de alquil- $Ni(I)$. Inicialmente se pensó que este estudio podría, además, arrojar luz sobre la razón por la que se observa un comportamiento diferente cuando el derivado de Mg contiene un grupo acetal o cuando no es así.



Si una especie de $Ni(I)$ se coordinase al grupo acetal del resto alquilo se podrían impedir los procesos de β -eliminación, ya que los átomos implicados no alcanzarían la disposición coplanar requerida. Si, además, dicha coordinación fuese energéticamente estabilizante sería razonable pensar que aumentarían las energías de activación del proceso y por tanto no se podría llevar a cabo la reacción a temperaturas menores.

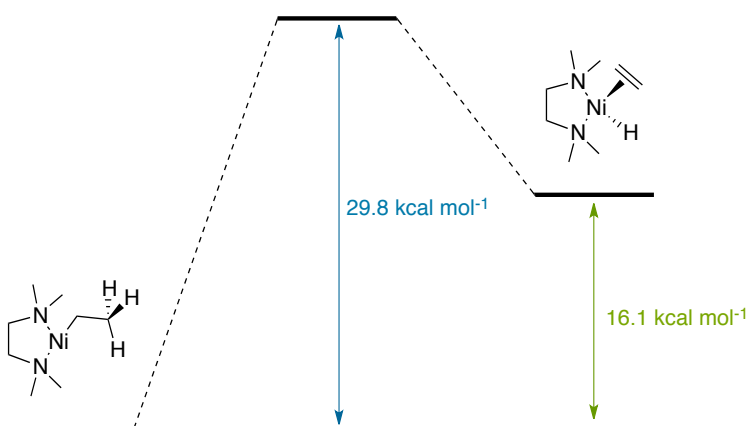
Como ya hemos mencionado anteriormente, hasta la fecha no se ha conseguido aislar o bien analizar ninguna de las especies de Ni implicadas en la reacción, por lo que de nuevo los cálculos computacionales se convierten en una herramienta fundamental en este estudio.

Los cálculos revelan que la coordinación del grupo acetal en una especie de Ni(I) es un proceso desfavorable termodinámicamente. Sin embargo cuando se trata del complejo de Ni(I)/bpy la coordinación de un cuarto ligando resulta favorable (**Esquema 121**). En este punto el ligando nitrogenado probablemente pueda estar jugando un papel crucial. En el caso de la TMEDA el electrón desapareado se localiza fundamentalmente en un orbital centrado en el átomo de Ni, mientras que con bipyridina se encuentra en el ligando. Así la coordinación adicional de un cuarto ligando en el caso de Ni/TMEDA generaría un complejo de 17 electrones de valencia mientras que en el caso del Ni/bpy este sería un complejo de 16 electrones, que tendría la configuración electrónica habitual para los complejos plano-cuadrados con 8 electrones en orbitales *d*.



Esquema 121

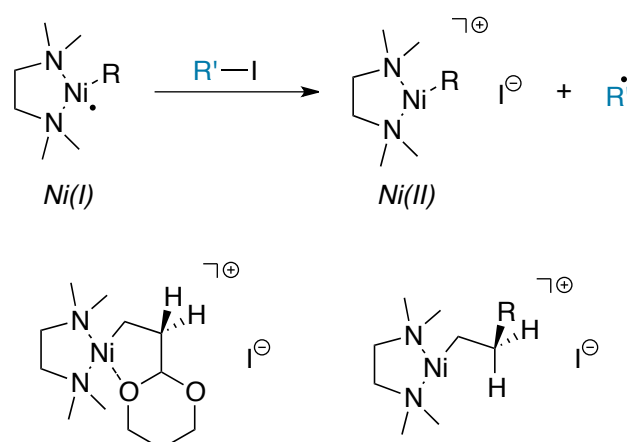
Con estos datos en la mano, se consideró plausible una β -eliminación de hidrógeno en el complejo de alquil-Ni(I), dado que contiene una vacante de coordinación que podría ser accesible. No obstante, los cálculos computacionales realizados a este respecto sugieren elevadas energías de activación para este proceso que, en un principio, estaría prohibido en las condiciones de reacción (**Esquema 122**).



Esquema 122

El estudio computacional de la β -eliminación en las especies de Ni(II) resulta más complejo. Al tratarse de especies plano cuadradas se requiere la descoordinación de alguno de los ligandos para generar la vacante de coordinación donde tenga lugar el proceso de β -eliminación.

Analizando el mecanismo sugerido por el grupo de Vicic para los acoplamientos alquilo-alquilo (pág. 81) se puede constatar que la propuesta implica la intervención de un intermedio de Ni(II) catiónico, donde el haluro se encuentra fuera de la esfera de coordinación del metal. Si este mismo fenómeno estuviese ocurriendo en nuestro caso, el grupo acetal, situado en el derivado de Grignard, podría ejercer un cometido fundamental (**Esquema 123**).



Esquema 123

Una posibilidad, por tanto, sería que el grupo acetal estabilizara el intermedio cationico de Ni(II), algo que no puede ocurrir con el resto de derivados de Mg. La simulación de estos fenómenos de separación de cargas mediante los cálculos computacionales en fase gas supone una tarea complicada que conduce a datos que no resultan completamente fiables. No obstante, al introducir los parámetros del disolvente en los cálculos computacionales se observa un aumento de la distancia Ni-I para los complejos de Ni(II), en comparación con los calculados en fase gas, como si el efecto del disolvente fomentase la descoordinación del átomo de yodo de manera análoga a la propuesta mecanística de Vicic y colaboradores (**Figura 10**).

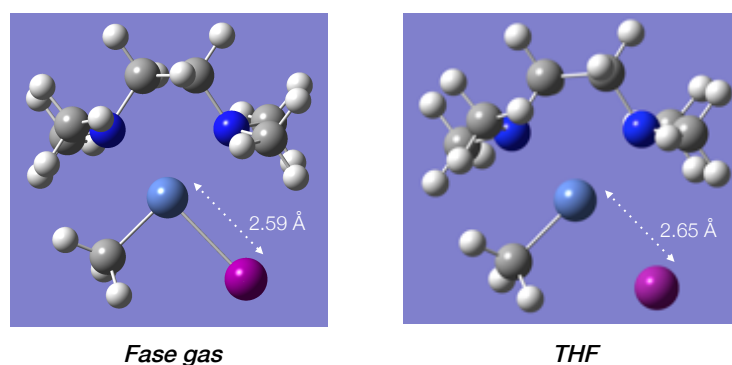


Figura 10

En principio las evidencias experimentales sugieren que los procesos de β -eliminación tiene lugar antes de que se forme la especie de Ni(III) y parece que estas se encuentran prohibidas en Ni(I). En base a estos datos parece razonable pensar que posiblemente dichos procesos ocurran en las especies intermedias de Ni(II), algo que en cierta medida concuerda con las observaciones realizadas por el grupo de Hu (pág. 90).

Sin embargo, y dado que en el capítulo anterior sobre reacciones de acoplamiento arilo-alquilo se observaron indicios de que dichos procesos de β -eliminación podían ocurrir en especies de Ni donde el resto proveniente del electrófilo ya se encontrase coordinado al metal, se continúa trabajando para averiguar si en una hipotética especie de Ni(III) con dos restos alquílicos es posible la β -eliminación de H en ambos restos o solo en el resto que proviene del derivado de Mg. Con el fin de lograr una mayor comprensión del ciclo catalítico que además pudiese tener interesantes aplicaciones sintéticas, actualmente continuamos realizando investigaciones tanto en esta línea como explorando otras alternativas mecánísticas del proceso.

Como conclusión cabe mencionar que se ha desarrollado un nuevo sistema catalítico basado en Ni para llevar a cabo reacciones de acoplamiento alquilo-alquilo de tipo Kumada y que además ha permitido expandir la metodología a procesos en cascada de ciclación-acoplamiento.

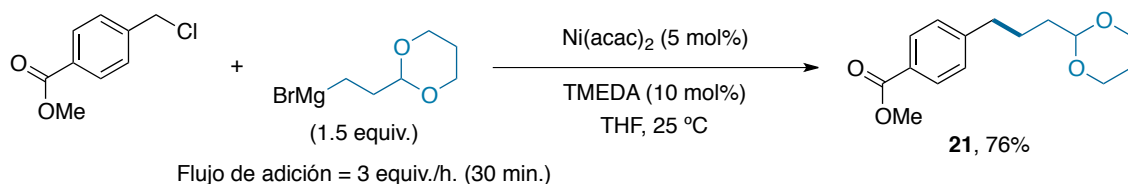
3.2.3 Reacciones de acoplamiento empleando cloruros bencílicos como electrófilos.

Aunque en la exposición de los precedentes de esta tesis doctoral no se han abordado en profundidad los acoplamientos que involucran electrófilos de naturaleza bencílica, a continuación se van a recoger los resultados obtenidos hasta el momento en esta línea y que mantienen una estrecha relación con el apartado anteriormente expuesto.

Tal como ya se ha comentado, dentro del estudio de la metodología anteriormente discutida se evaluó el alcance de la reacción con otro tipo de electrófilos distinto de los yoduros alquílicos. No se obtuvieron resultados reseñables con bromuros ni con tosilatos alquílicos. Curiosamente, sin embargo, el uso de cloruros bencílicos proporcionó resultados satisfactorios desde el punto de vista sintético, algo que podría tener una fuerte repercusión sobre la comprensión del mecanismo.

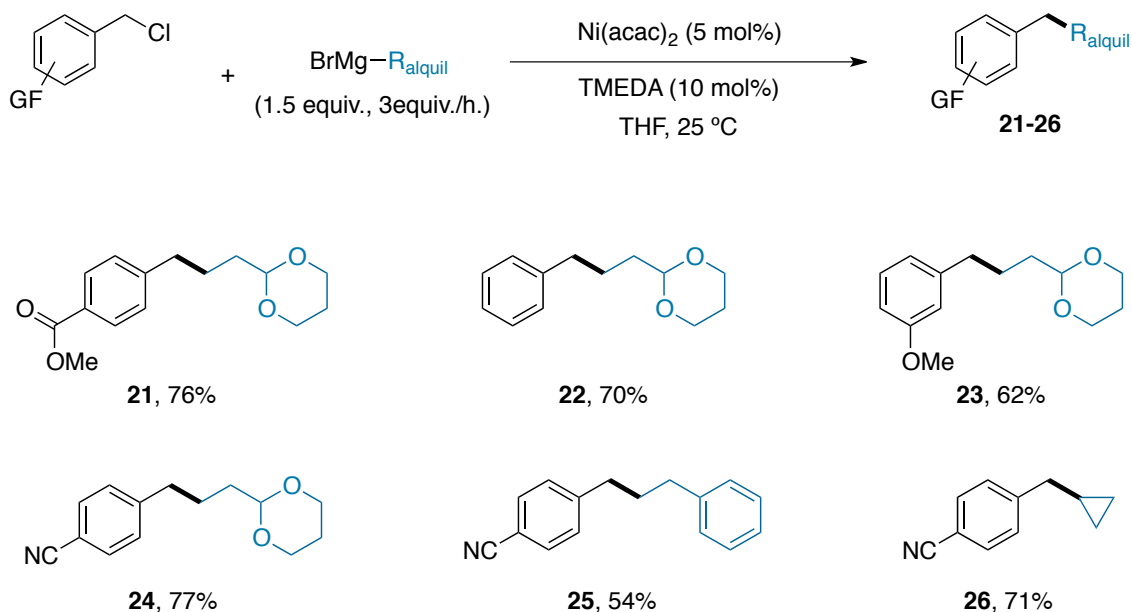
Dado que los resultados que se van a discutir son preliminares, no se ha considerado oportuno describir el proceso de optimización de las condiciones de reacción de manera pormenorizada, más aun teniendo en cuenta que las condiciones más favorables no difieren notablemente de las condiciones detalladas con anterioridad. Tan solo merece la pena indicar que se revaluaron distintas fuentes de Ni y distintos tipos de ligandos, así como varias temperaturas y flujos de adición, llegándose a la conclusión de que nuevamente el $\text{Ni}(\text{acac})_2$ (5 mol%) y la TMEDA (10 mol%) resultaban los más adecuados.

La reacción modelo seleccionada para la optimización, entre el 4-(clorometil)benzoato de metilo y el bromuro de [2-(1,3-dioxan-2-il)etil]magnesio, transcurrió con buen rendimiento a 25 °C, a pesar de reducir el número de equivalentes del nucleófilo hasta 1.5 equiv y de aumentar el flujo de adición del mismo (3 equiv/h) (**Esquema 124**).



Esquema 124

Después de este resultado inicial y hasta el momento, se han registrado nuevos datos como resultado del estudio sobre la generalidad de la reacción. En este estudio se han llevado a cabo modificaciones tanto en los sustituyentes del anillo aromático como en el tipo de resto alquílico de los reactivos de Grignard (**Esquema 125**).



Esquema 125

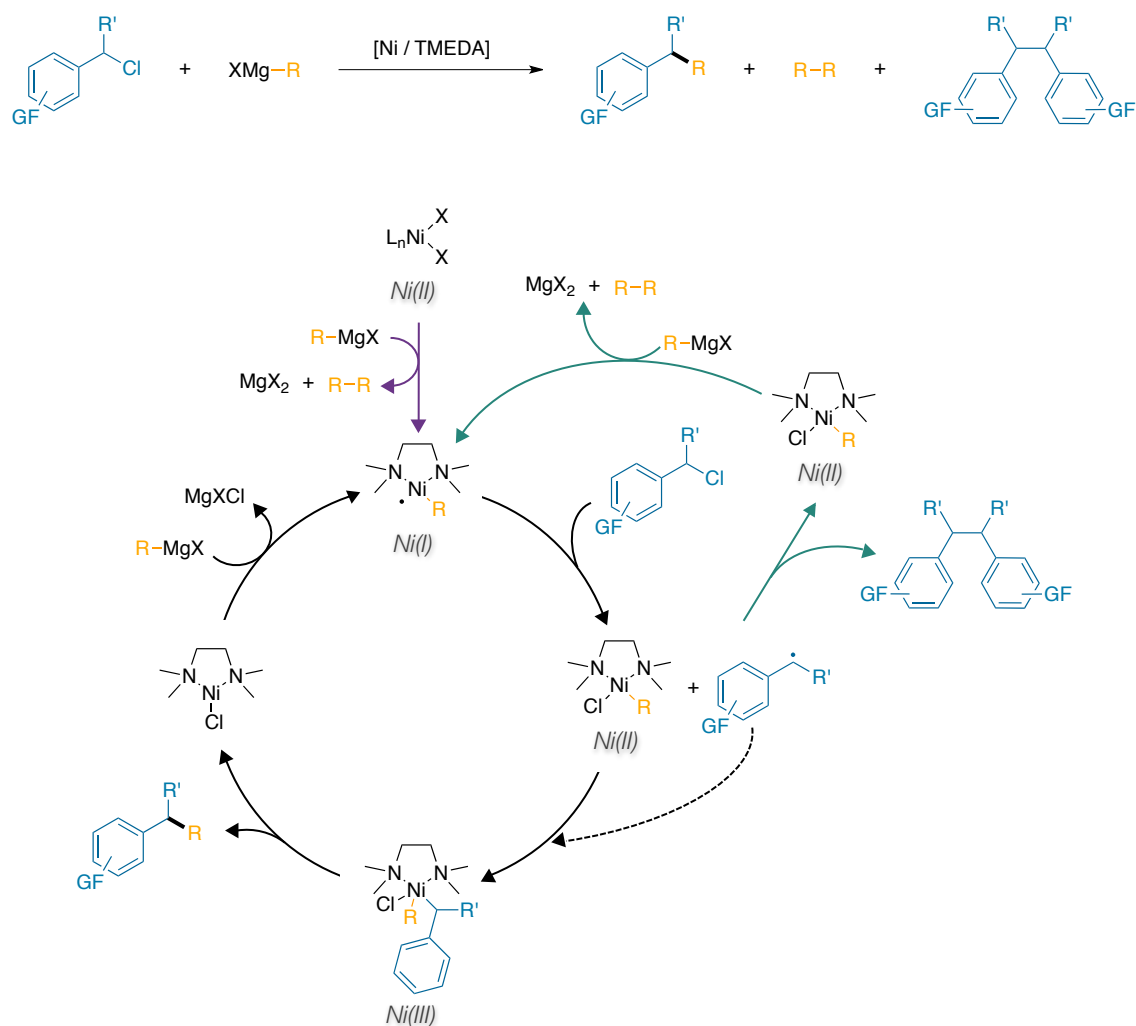
En el esquema anterior se puede apreciar que diversos sustituyentes en el anillo aromático, tanto de naturaleza atractora de electrones como de naturaleza dadora, conducen a rendimientos buenos. Es de destacar la tolerancia con grupos funcionales generalmente incompatibles con el uso de derivados de Grignard, tales como el grupo éster (**21**) o el grupo nitrilo (**24-26**). Además, en este último caso se observa una transformación satisfactoria independientemente del tipo de nucleófilo empleado.

También se pudo comprobar una disminución de la temperatura de reacción hasta 0 °C provocaba la formación mayoritaria del producto de homoacoplamiento del electrófilo, observándose únicamente trazas del producto de acoplamiento cruzado. El mismo resultado se obtuvo con cloruros bencílicos secundarios. El interés por extender la reacción a cloruros bencílicos secundarios respondía a la conveniencia de aumentar el alcance de la reacción, no solo en lo referente a su generalidad sino también a la posibilidad de desarrollar procesos estereoconvergentes, empleando, por ejemplo, ligandos típicos de la química del Ni tales como diaminas quirales. Hasta la fecha ninguno de los intentos con este tipo de sustratos ha tenido resultados positivos, encontrando, en todos los casos, el correspondiente producto de homoacoplamiento del electrófilo como producto mayoritario de la reacción.

La formación del producto de homoacoplamiento del electrófilo, tanto en el caso de los cloruros bencílicos primarios a baja temperatura como en el caso de los cloruros bencílicos secundarios, responde a una reducción formal del sustrato. Dicha reducción requiere la presencia de un reductor en cantidades

estequiométricas, muy posiblemente el papel que desempeña el reactivo de Grignard en este proceso. La cantidad de homoacoplamiento del derivado de Mg que se obtiene en estas reacciones parece estar de acuerdo con esta afirmación, aunque todavía no ha sido posible analizar cuantitativamente los productos formados.

Admitiendo que el mecanismo de esta reacción sea similar al propuesto en el apartado anterior, es posible formular una hipótesis para explicar los resultados de los que se dispone hasta el momento (**Esquema 126**). Una especie Ni(I), que se podría formar en las condiciones de reacción por comporción entre dos especies una de Ni(II) y una de Ni(0), sería capaz de romper homolíticamente el enlace C-Cl generando, de esta forma, una especie de Ni(II) y un radical bencílico. Dicho radical se coordinaría a la especie de Ni(II) formando el diorgano-Ni(III), que daría lugar a la eliminación reductora efectiva para la formación del enlace C-C.



Esquema 126

Si la coordinación del radical bencílico a la especie de Ni(II) estuviera desfavorecida, bien por las condiciones de reacción o bien por la mayor estabilidad de dicho radical, no se podría formar la especie de diorgano-Ni(III). En este caso, una vía de reacción alternativa de dicho radical podría consistir en su reacción con otro radical de la misma naturaleza para formar el producto de homoacoplamiento. Por otro lado, la especie de Ni(II) formada tras la abstracción del átomo de Cl podría reducirse de nuevo a una especie de Ni(I) en presencia del exceso de magnesiano, como se propone en la etapa inicial de la reacción, cerrando así el ciclo catalítico. De esta manera, esta propuesta explicaría los productos de homoacoplamiento, tanto del electrófilo como del nucleófilo, observados con este sistema catalítico.

Aunque los estudios mecanísticos de este apartado aún no se han comenzado, la hipótesis inicial parece razonable y está de acuerdo con los datos experimentales actualmente disponibles.

Asumiendo esta propuesta se abordó un nuevo proyecto. Si se estaba en lo cierto y el problema radicaba en que en determinadas ocasiones la coordinación del radical a la especie de Ni(II) no es eficiente, pero este fenómeno no impide la regeneración de la especie catalítica, se podría aprovechar la reactividad de ese radical bencílico. La idea consistía en añadir un alqueno adecuado sobre el cual tuviera lugar la adición del radical bencílico, generándose así un nuevo radical que podría coordinarse a la especie de Ni(II) y continuar con el proceso habitual de acoplamiento cruzado. De esta manera se podría diseñar un proceso de formación dos nuevos enlaces C-C intermolecularmente, sin necesidad de que tanto el haluro como el alqueno se encuentren en la misma molécula y, por tanto, sin que los productos resultantes sean inevitablemente cíclicos.

3.3 Reacciones de acoplamiento cruzado entre yoduros de alquilo y haluros de alquil magnesio catalizadas por Fe.

Como hemos pretendido dejar patente en la introducción, la catálisis con hierro es un área muy interesante, en reciente expansión y que está produciendo un gran impacto en las reacciones de acoplamiento cruzado. Hasta la fecha los principales avances en este campo han tenido lugar en reacciones de acoplamiento donde al menos uno de los dos reactivos no era de naturaleza alquímica. Aunque muchos de los éxitos cosechados se enmarcan dentro de las reacciones de tipo Kumada, su extensión a otros procesos de tipo Negishi o de tipo Suzuki no hacen sino aumentar todavía más el interés del Fe como catalizador en este tipo de reacciones. Sin embargo, en lo que respecta a acoplamientos de tipo alquilo-alquilo la reactividad del Fe aún se encuentra muy limitada. En el momento en que decidimos emprender nuestra investigación en esta línea solo existía un precedente descrito en la bibliografía. Las investigaciones relacionadas con los mecanismos de reacción aún siguen siendo objeto de debate y no llega a estar del todo claro si estos procesos se encuentran gobernados por un mecanismo común o son varios tipos de mecanismos los que operan.

Se trataba, por tanto, de un campo aún inexplorado donde nuestra experiencia en catálisis con Ni podría aportar un trabajo eficaz y, por ello, se decidió abordar el problema relativo a la formación de enlaces alquilo-alquilo catalizada por especies de Fe. Debido al escaso número de publicaciones en este campo, a los buenos resultados en acoplamientos con reactivos de Grignard catalizados con otros metales de la primera serie de transición y a nuestra propia experiencia, se decidió realizar una primera aproximación al estudio de la reactividad de Fe aplicada a las reacciones de tipo Kumada.

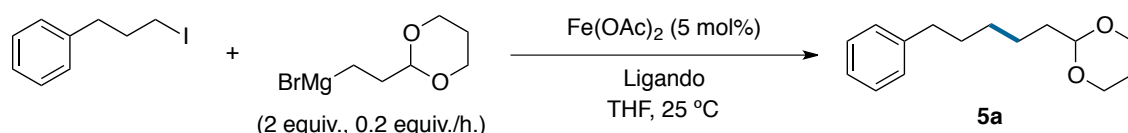
Se afrontó, en primer lugar, la optimización de las condiciones de reacción. Se seleccionó la misma reacción modelo que en el apartado anterior, la reacción entre el (3-yodopropil)benceno y el bromuro de [2-(1,3-dioxan-2-il)etil]magnesio. Los primeros ensayos se realizaron empleando FeCl_2 como precatalizador y variando el ligando utilizado. En estos ensayos con ligandos de tipo piridínico los resultados no fueron muy alentadores, dado que no se obtuvo en ninguna caso el producto de acoplamiento cruzado.

En este punto de la investigación, una revisión de los datos bibliográficos, donde cada vez cobraba más fuerza la hipótesis de que los ciclos catalíticos involucran especies de Fe(I) , resultó esencial. Inicialmente se sopesó la posibilidad de que los buenos resultados que ofrecen los ligandos nitrogenados en la catálisis con Ni pudiesen ser extrapolables a este tipo de química. En este caso, se utilizó Fe(OAc)_2 como precatalizador con el fin de aumentar la solubilidad de la sal de Fe y dado que este compuesto ya había mostrado sus buenas

cualidades en acoplamientos catalizados por Fe. Dado que los primeros ensayos con ligandos nitrogenados no resultaron favorables, se barrió un espectro más amplio de ligandos, manteniendo, en todos los casos, un flujo de adición lento del derivado de Mg, una estrategia que como ya hemos visto en muchos casos se revela fundamental en acoplamientos de tipo Kumada.

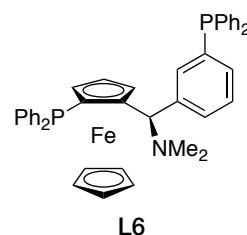
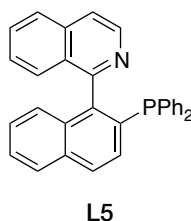
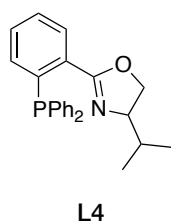
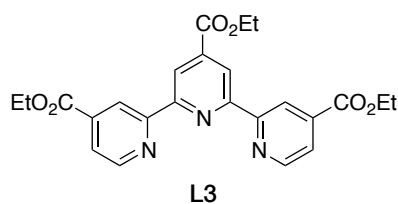
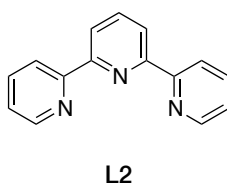
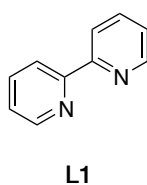
Los primeros estudios se centraron en ligandos de tipo piridínico (entradas 2-4, **Tabla 13**) que, como se puede comprobar, no permitieron obtener resultados satisfactorios. Posteriormente focalizamos nuestra atención en ligandos con la posibilidad de coordinarse por un átomo de N y otro de P con el fin de aprovechar las características electrónicas de los ligandos nitrogenados y de las fosfinas en un solo ligando. Esta estrategia tampoco condujo a los resultados esperados (entradas 5-7, **Tabla 13**) por lo que fue abandonada.

Tabla 13



Entrada	Ligando (mol%)	Rendimiento ^[a] (%)
1	-----	0 ^[b]
2	L1 (10)	8
3	L2 (10)	13
4	L3 (10)	17
5	L4 (10)	15
6	L5 (10)	19
7	L6 (10)	7

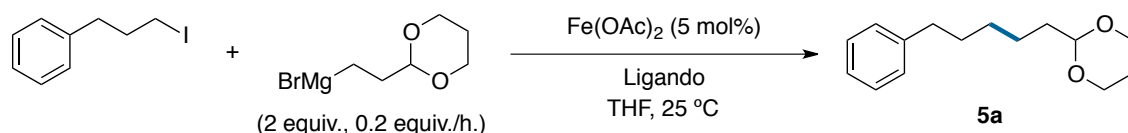
[a] Rendimiento del producto de acoplamiento aislado por cromatografía en columna



Aunque los datos iniciales no rindieron resultados competitivos, se pudo comprobar que la presencia de ligando era crucial, dado que el empleo únicamente de la sal de Fe como sistema catalítico no producía cantidades cuantificables del producto de acoplamiento cruzado (entrada 1). Como ha quedado reflejado en la introducción, los ligandos de tipo fosfina han dado muy buen resultado en acoplamientos cruzados catalizados por Fe y, en este sentido, los ligandos de tipo NHC también han demostrado su utilidad. En lo que se refiere a las propiedades electrónicas de estos carbenos, en muchos casos, se pueden considerar similares a cierto tipo de fosfinas y además, por norma general, se trata de ligandos muy robustos.

El precedente del grupo de Chai en este tipo de acoplamientos recoge un profundo estudio de una gran variedad de ligandos de tipo fosfina, por lo que se prefirió centrar la investigación en diferentes tipos de ligandos carbeno (NHC). Por otro lado y con el fin de obtener datos comparativos, se evaluó el ligando Xantphos, empleado por Chai y colaboradores,¹⁸⁰ bajo nuestras condiciones de reacción. En el proceso anterior de optimización se empleó una relación metal/ligando 1:2, tomando como referencia los experimentos del grupo de Chai para este tipo de acoplamientos. Sin embargo, en el caso de los NHCs, al formarse *in situ* por desprotonación de la correspondiente sal por parte de reactivo de Grignard, se consideró conveniente usar un ligero exceso de la sal precursora para asegurar la formación del carbeno y así mantener dicha proporción metal/ligando (Tabla 14).

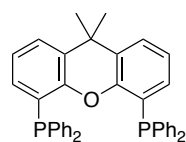
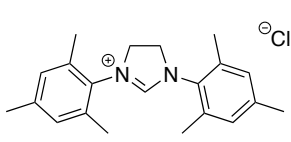
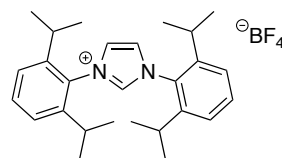
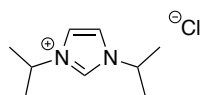
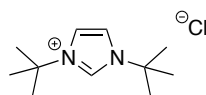
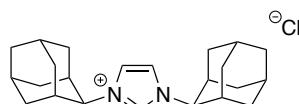
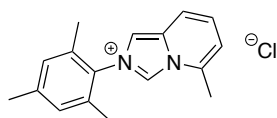
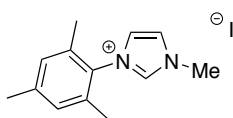
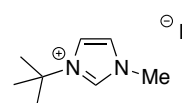
Tabla 14



Entrada	Ligando (mol%)	Rendimiento ^[a] (%)
1	L7 (6) ^[b]	27
2	L8 (12)	42
3	L9 (12)	16
4	L10 (12)	16
5	L11 (12)	12
6	L12 (12)	11
7	L13 (12)	34
8	L14 (12)	14
9	L15 (12)	44

[a] Rendimiento del producto de acoplamiento aislado por cromatografía en columna [b] Se emplearon las condiciones de Chai *et al* con $\text{Fe}(\text{OAc})_2$ (3 mol%)

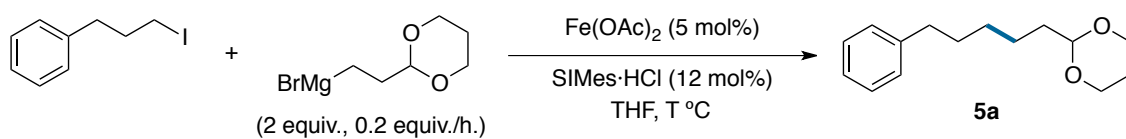
¹⁸⁰ K. G. Dongol, H. Koh, M. Sau and C. L. L. Chai, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 1015-1018.

**L7 = Xantphos****L8****L9****L10****L11****L12****L13****L14****L15**

De este estudio se derivan conclusiones muy interesantes, a pesar de que el estudio inicial no arrojó rendimientos competitivos. Con respecto al ligando, los datos recogidos en tabla de optimización de condiciones (**Tabla 14**) muestran que dos de los ligandos de tipo NHC (**L8** y **L15**) (entradas 2 y 9) conducen a rendimientos muy por encima de los ligandos nitrogenados o fosforados.

A partir de ese punto, la investigación se centró en el desarrollo del potencial de este tipo de ligandos con el fin de mejorar los resultados. Uno de los factores a tener en cuenta era la influencia de la temperatura en el transcurso de la reacción (**Tabla 15**). Para realizar los ensayos se eligió el ligando SIMes·HCl (**L8**), en lugar del ligando **L15**, dado que los resultados eran comparables pero el primero presentaba la ventaja de ser comercial.

Tabla 15



Entrada	T (°C)	Rendimiento ^[a] (%)
1	-20	21
2	25	42
3	50	58

[a] Rendimiento del producto de acoplamiento aislado por cromatografía en columna

Cuando se analizan los resultados en función de la temperatura se comprueba que el aumento de la temperatura favorece la formación del producto de acoplamiento. Este dato, aunque esperanzador, supone un problema adicional. El requerimiento de temperaturas más altas suele influir negativamente en el alcance de la reacción en procesos de tipo Kumada. Generalmente a temperaturas elevadas los reactivos de Grignard resultan poco selectivos con respecto al acoplamiento en presencia de grupos funcionales tales como los ésteres.

Por otro lado, en la reacción llevada a cabo a 50 °C se observó, tras la adición de los primeros equivalentes del nucleófilo, la aparición de una disolución transparente de color amarillo, algo que no se apreciaba en los otros casos. Según esto, era posible que en ese punto se estuviese formando el complejo de hierro responsable de la actividad catalítica. Una vez formado dicho complejo, cabría esperar que no fuese necesario mantener la reacción a una temperatura elevada, dadas las elevadas reactividades que muestran los sistemas catalíticos en estos procesos.

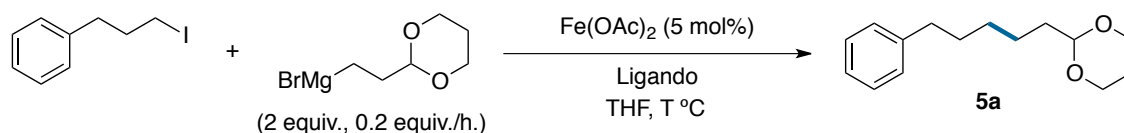
Con este razonamiento, se llevó a cabo la preparación previa de dicha disolución amarilla, añadiendo pequeñas cantidades del reactivo de Grignard a una suspensión en THF de la sal de hierro y el ligando a 50 °C. Una vez que se obtuvo la disolución coloreada se disminuyó la temperatura hasta alcanzar la temperatura ambiente, a continuación se añadió el sustrato modelo y se continuó la adición del resto de equivalentes del derivado de Mg. Procediendo de esta manera se consiguió un rendimiento del producto de acoplamiento del 67%.

Dado que la preformación de la especie catalíticamente activa resultaba compatible con la disminución de la temperatura de la reacción y producía un aumento en el rendimiento de la reacción, se decidió reevaluar el comportamiento de algunos de los ligandos anteriormente estudiados bajo las nuevas condiciones (Tabla 16).

La estrategia de preformar la especie catalíticamente activa solo se mostraba eficaz para los ligandos de tipo carbeno y más concretamente a partir de las sales **L8**, **L13**, y **L16** (entradas 1, 3 y 7, Tabla 16). Se pudo comprobar, además, que la temperatura óptima de reacción eran 25 °C y su disminución influía negativamente en el rendimiento (entra 1, Tabla 16).

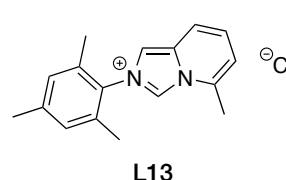
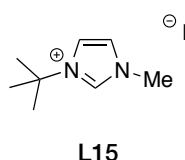
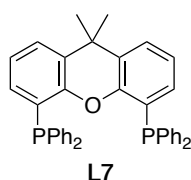
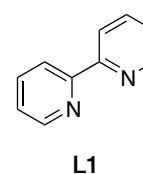
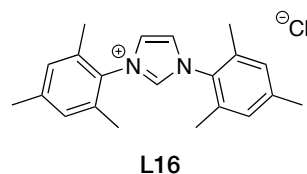
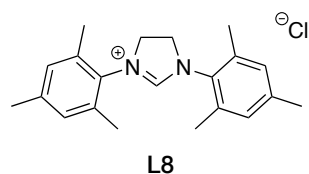
De este estudio se concluyó que el procedimiento de activación, la preformación de la especie catalíticamente activa, resultaba adecuado para alcanzar los objetivos que nos habíamos marcado y se comprobó que tres ligandos NHC diferentes producían resultados comparables. Para continuar tanto los estudios de optimización como el estudio del alcance de la reacción, se eligió el IMes·HCl (**L16**) dado que conducía a los mejores resultados y su coste no es muy elevado.

Tabla 16



Entrada	Ligando (mol%)	$T_{\text{activación}} (^\circ\text{C})$	$T_{\text{reacción}} (^\circ\text{C})$	Rendimiento ^{[a][b]} (%)	Rendimiento ^{[a][c]} (%)
1	L8 (12)	50	-20	20	42
2	L8 (12)	50	25	67	42
3	L16 (12)	50	25	70	55
4	L1 (10)	50	25	7	8
5	L7 (10)	50	25	15	27
6	L15 (12)	50	25	17	44
7	L13 (12)	50	25	70	34

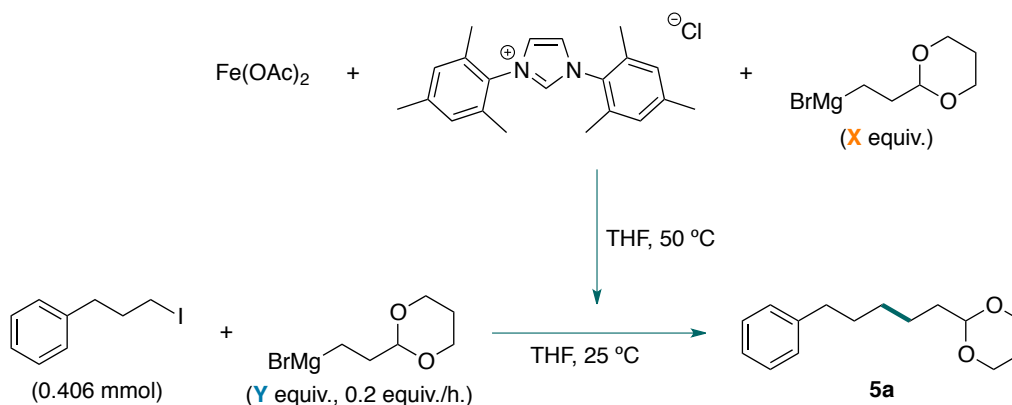
[a] Rendimiento del producto de acoplamiento aislado por cromatografía en columna. [b] Formación previa (activación) de la especie catalíticamente activa. [c] Sin formación previa de la especie catalíticamente activa.



Una vez verificados los buenos resultados de esta estrategia se analizó la influencia de otra serie de parámetros que podrían afectar al transcurso de la reacción. Así, el siguiente punto en el que se centró la atención fue el de la carga catalítica y la cantidad de reactivo de Grignard empleado, tanto para la formación de la especie catalíticamente activa como para llevar a cabo la reacción una vez añadido el electrófilo. La posible disminución de la carga catalítica aporta un valor añadido desde el punto de vista económico, al igual que la reducción de la cantidad de equivalentes del derivado de Mg. Este último punto además es conveniente para evitar reacciones indeseadas que descompongan los productos de la reacción por la acción del exceso de reactivo de Grignard.

En este sentido, se consiguió disminuir la carga catalítica hasta un 2.5 mol% (entrada 5, **Tabla 17**) sin alterar los rendimientos. Además, un aumento de la carga catalítica al doble de la cantidad inicialmente ensayada (10 mol%) no suponía una mejora de la reacción (entrada 1, **Tabla 17**). Los intentos enfocados a disminuir la carga catalítica por debajo del 2.5 mol% fueron infructuosos, dando como resultado reacciones incompletas cuyo rendimiento se asumió menor que el de las reacciones con conversión completa.

Tabla 17



Entrada	Fe(OAc) ₂	IMes·HCl	X	Y	Rendimiento ^[a] (%)
1	10 mol%	24 mol%		2 ^[b]	66
2	5 mol%	12 mol%		2 ^[b]	70
3	5 mol%	12 mol%	0.6	2	70
4	5 mol%	12 mol%	1.2	2	68
5	2.5 mol%	6 mol%		2 ^[b]	70
6	2.5 mol%	6 mol%	0.3	2	69
7	2.5 mol%	6 mol%	0.3	1.5	70

[a] Rendimiento del producto de acoplamiento aislado por cromatografía en columna. [b] La formación de la especie catalíticamente activa tuvo lugar sin medir la cantidad de reactivo de Grignard empleado (X), se empleó un total de 2 equivalentes del nucleófilo (X+Y).

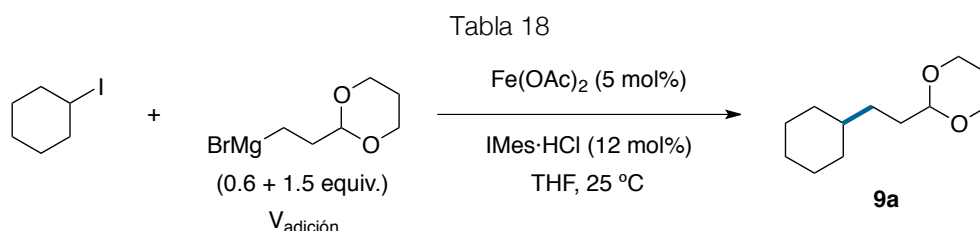
Además, se encontró que la cantidad mínima de reactivo de Grignard necesario para llevar a cabo la formación de la especie catalíticamente activa era de 12 equivalentes con respecto a la sal de Fe. Lo que supone 0.6 equivalentes con respecto al electrófilo cuando se emplea una carga catalítica del 5 mol% (entrada 3, **Tabla 17**) o de 0.3 equivalentes con una carga del 2.5 mol% (entrada 7, **Tabla 17**). Por otro lado, la cantidad necesaria del derivado de Mg para conseguir conversiones completas se pudo disminuir hasta los 1.5 equivalentes (entrada 7, **Tabla 17**). El empleo de cantidades menores del reactivo de Grignard, tanto para la formación del catalizador (**X**, **Tabla 17**) como para llevar a cabo la reacción (**Y**,

Tabla 17) dan como resultado reacciones incompletas cuyo rendimiento se asumió menor que el de las reacciones con conversión completa. Como conclusión de este estudio se seleccionaron las condiciones recogidas en la entrada 7 (**Tabla 17**) como las condiciones óptimas de reacción.

Al tratarse de un trabajo de optimización muy extenso se ha considerado conveniente no detallar los trabajos sobre las variaciones de la fuente de Fe, el tipo de electrófilo y el disolvente. Cabe mencionar, eso sí, que el empleo de diferentes sales de Fe como precatalizadores, tales como FeCl_2 , FeCl_3 , FeBr_2 , FeBr_3 y $\text{Fe}(\text{acac})_3$, proporcionó resultados análogos al $\text{Fe}(\text{OAc})_2$ mientras que el uso de fluoruros o yoduros de Fe condujo a peores rendimientos.

La modificación del grupo saliente produjo, en todos los casos, rendimientos notablemente inferiores. Los mejores resultados se obtuvieron mediante la sustitución del I por el Br. El uso de OTs dio rendimientos bajos y en el caso de los cloruros no se obtuvieron datos del producto de acoplamiento cruzado cuantificables. En relación a los cambios en el disolvente de la reacción se pudo comprobar que tanto el Et_2O como el 1,4-dioxano permitían llevar a cabo la reacción sin alterar su comportamiento. En ambos casos hay que tener en cuenta que la reacción transcurre en mezcla de disolventes, dado que el reactivo de Grignard se comercializa como una disolución en THF.

Por último se evaluó la velocidad de adición del reactivo de Grignard. Durante todo el proceso de optimización descrito hasta ahora se había empleado un flujo de adición de 0.2 equiv./h. que rendía buenos resultados. Hasta este punto, sin embargo, no había pruebas de que dicho flujo de adición fuera el más adecuado. Aunque por motivos técnicos se acometió esta nueva evaluación con un yoduro secundario, en lugar del primario de la reacción modelo, y con cargas catalíticas mayores que la óptima, los resultados fueron lo suficientemente esclarecedores como para que no fuera necesario repetir esta evaluación aplicando las condiciones óptimas determinadas previamente (**Tabla 18**).



Entrada	$V_{\text{adición}}$	tiempo	Rendimiento ^[a] (%)
1	0.2 equiv./h.	7.5 h.	88
2	0.4 equiv./h.	3.7 h.	53
3	9 equiv./h.	10 min.	22

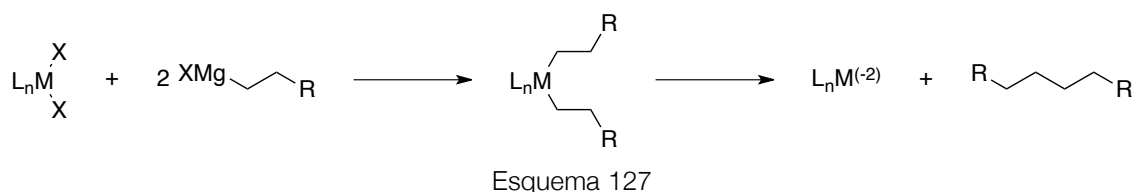
[a] Rendimiento del producto de acoplamiento aislado por cromatografía en columna

Del estudio se pudo concluir que el flujo de adición es un factor fundamental y un aumento del mismo provoca una disminución notable del rendimiento (entradas 2 y 3 frente a 1, **Tabla 18**).

Una vez establecidas las condiciones de reacción óptimas, se afrontaron los siguientes pasos de la investigación: por un lado, la obtención de la información mecanística sobre el transcurso de la reacción y de las especies de Fe involucradas en el mismo y, por otro, la determinación de generalidad de la reacción en función de diversas modificaciones introducidas tanto en el electrófilo como en el nucleófilo.

Atendiendo a la línea de investigación relativa al mecanismo de reacción, inicialmente los esfuerzos se centraron en intentar aislar el complejo de Fe responsable del color amarillo de la disolución donde, en principio, se encuentra la especie catalíticamente activa. Sin embargo, la presumible inestabilidad del complejo impidió lograr dicho objetivo. Dado este inconveniente y la profunda dificultad para proponer una estructura que pueda representar un modelo válido para el catalizador de Fe, todavía no ha sido posible utilizar los cálculos computacionales como herramienta que ayude a desentrañar el mecanismo.

Como alternativa, tomando en consideración los trabajos tanto del grupo de Kochi²⁸ como del grupo de Norrby,¹⁴⁴ se decidió evaluar el estado de oxidación del catalizador de Fe empleando técnicas de valoración. En este sentido, las propuestas mecanísticas más aceptadas proponen, en los procesos de tipo Kumada, una reducción de las especies metálicas por parte de los reactivos de Grignard. El mecanismo más comúnmente aceptado para esta reducción implica la doble transmetalación, seguida de la eliminación reductora que produce una especie metálica con un estado de oxidación formal dos unidades menor y un equivalente del producto de homoacoplamiento del nucleófilo (**Esquema 127**).

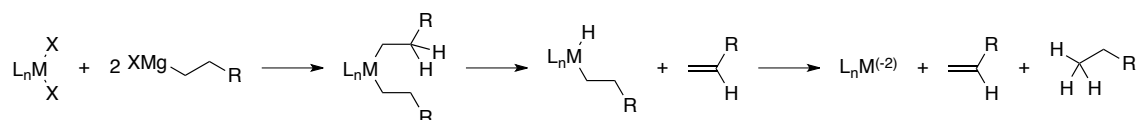


Dado que el producto de homoacoplamiento es un compuesto orgánico, la cantidad formada del mismo se puede determinar fácilmente. Como el producto de homoacoplamiento es, formalmente, el producto de oxidación del nucleófilo, resultante de la cesión de dos electrones al metal, si se conoce la cantidad formada se puede obtener la información acerca del número de electrones involucrados en la reducción de la especie metálica.

²⁸ S. M. Neumann, J. K. Kochi, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 599-606.

¹⁴⁴ J. Kleimark, A. Hedström, P.-F. Larsson, C. Johansson, P.-O. Norrby, *ChemCatChem* **2009**, *1*, 152-161.

En el caso de los nucleófilos alquílicos con hidrógenos en la posición β también puede operar otro mecanismo de reducción: la doble transmetalación, seguida de un proceso de β -eliminación de H y de la consiguiente eliminación reductora C-H (**Esquema 128**). Así, el par alqueno-alcano constituye el producto de oxidación formal del nucleófilo en dos electrones y de nuevo su análisis aporta información acerca del estado de oxidación probable de la especie metálica.



Esquema 128

De acuerdo con estos conceptos se realizó una valoración de la cantidad de productos de oxidación del reactivo de Grignard, formados en reacciones estequiométricas entre la sal de Fe, el ligando y cantidades variables del nucleófilo. En este caso particular se comprobó que en ningún caso se obtenía el producto de eliminación del derivado de Mg, por lo que se asumió que el mecanismo de reducción más probable del complejo metálico era el primero de los anteriormente mencionados, la doble transmetalación y la posterior eliminación reductora.

En la gráfica se representa la cantidad de producto de homoacoplamiento (mmol) frente a los equivalentes de nucleófilo empleado (X) (**Figura 11**). La cantidad del producto de homoacoplamiento se determinó mediante cromatografía de gases empleando dodecano como patrón interno.

La parte inicial de la gráfica muestra una zona donde la cantidad de producto de homoacoplamiento del derivado de Grignard no aumenta conforme se aumenta la cantidad de nucleófilo añadida. Lo más probable es que esta zona se corresponda con el momento de la reacción donde el derivado de Mg actúa como base en la desprotonación de la sal de imidazol empleada como ligando. A media que se sobrepasa esta zona se observa un crecimiento en la cantidad de producto de homoacoplamiento formado, hasta un máximo de aproximadamente 0.04 mmol, que se correspondería con el proceso de reducción de la especie de Fe por el mecanismo anteriormente mencionado. Por último la gráfica muestra una zona plana donde el aumento de la cantidad del nucleófilo añadido no se correlaciona con un aumento en la formación del producto de homoacoplamiento.

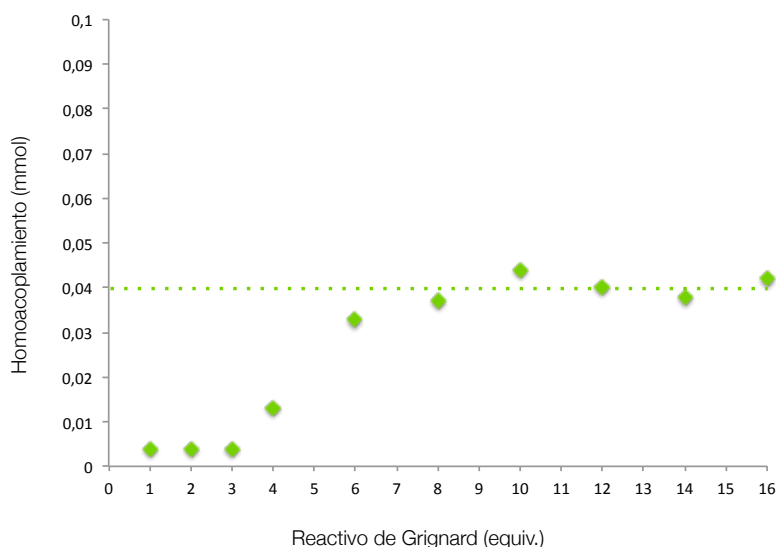
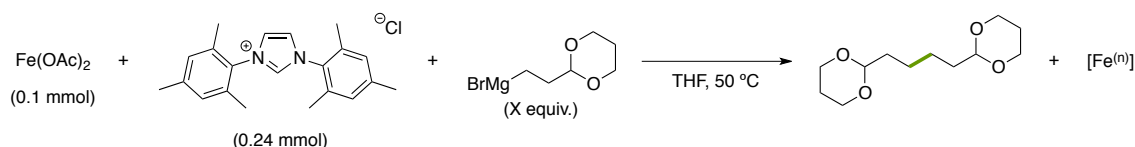
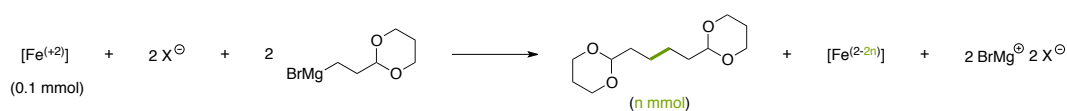
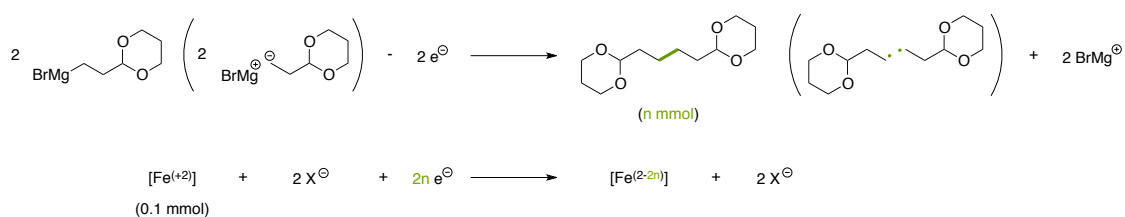


Figura 11

Como ya se comentó en la introducción (pág. 42), aunque no deja de ser sorprendente debido al elevado poder reductor de los reactivos de Grignard, existen precedentes en los que, al igual que en este caso, se observa una zona donde la capacidad reductora del derivado de Mg no es suficiente para continuar rebajando el estado de oxidación del metal.

Teniendo en cuenta que cada molécula de homocoplamiento del reactivo de Grignard se forma en un proceso de reducción formal donde dos moléculas del derivado de Mg se oxidan cediendo 2 electrones, se puede calcular el número de electrones cedidos al metal (**Esquema 129**).



$$\text{e}^{\ominus} / \text{Fe} = 2 \text{ n} / 0.1$$

Esquema 129

Con estos datos se puede representar el número de electrones involucrados en el proceso por molécula de Fe frente a la cantidad de equivalentes del reactivo de Grignard añadido, de manera que resulte más fácil extraer las conclusiones que se deriven del estudio (**Figura 12**). El hecho de que los datos experimentales no coincidan exactamente con números enteros se puede atribuir fundamentalmente a desviaciones asociadas al procedimiento experimental, sin embargo dichos datos se pueden considerar válidos y aptos para extraer conclusiones.

Los datos representados muestran que tras la adición de un exceso de reactivo de Grignard (intervalo entre 1 y 3 equivalentes) comienza la reducción de la especie de Fe hasta un máximo de 0.8 electrones por molécula de Fe, o aproximadamente 1 electrón por molécula. En una aproximación razonable, esto se puede interpretar como que la mitad del Fe añadido se reduce a Fe(0) y la otra mitad continúa como Fe(II) o que todo el Fe se encuentra en forma de Fe(I).

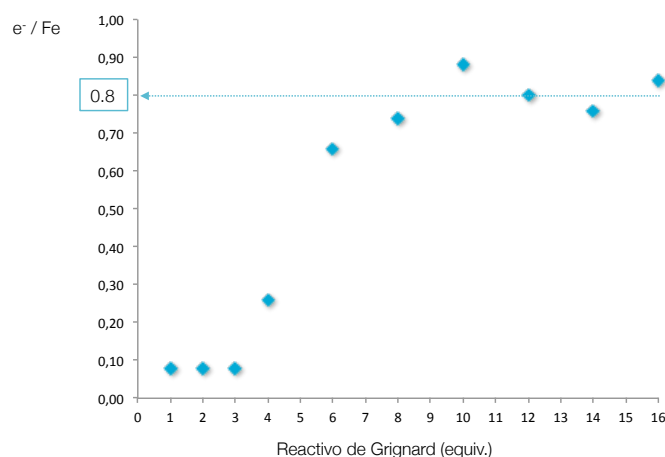


Figura 12

Teniendo en cuenta las configuraciones electrónicas de las tres especies de Fe, se puede constatar que solo el Fe(I) puede originar una estructura electrónica con un único electrón desapareado (**Figura 13**). En el caso del Fe(0) y del Fe(II) puede existir una configuración electrónica con todos los electrones apareados (diamagnética) o bien una estructura paramagnética, dependiendo de la diferencia de energía entre los orbitales HOMO y LUMO. Así pues, mediante técnicas de EPR, se procedió a determinar el número de electrones desapareados de la muestra.

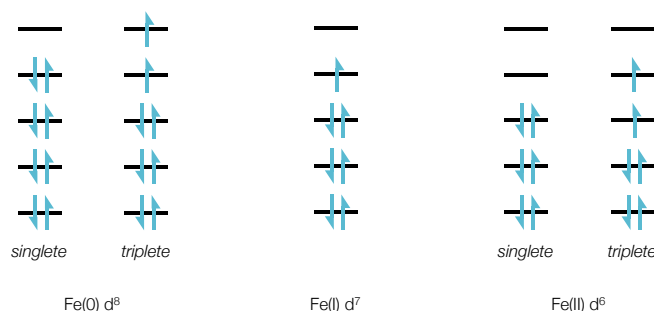


Figura 13

Para la técnica de EPR se preparó una mezcla de 0.02 mmol de $\text{Fe}(\text{OAc})_2$ y 0.048 mmol de $\text{IMes}\cdot\text{HCl}$, a la que se añadieron 12 equivalentes del reactivo de Grignard, disueltos en 4 ml de THF, a 60 °C. La mitad de la disolución se transfirió al tubo donde se llevó a cabo el análisis de EPR y con la otra mitad sirvió para comprobar que catalizaba la reacción modelo de la manera habitual.

El análisis de EPR mostraba una señal para un valor de campo magnético de 3365 Gauss (**Figura 14**). El valor de campo está de acuerdo con un valor de $g = 2.0595$, característico de especies con un electrón desapareado en su estructura ($g_e=2.0023$). Comparativamente con otras especies de $\text{Fe}(\text{I})$ descritas en la bibliografía, la forma de la señal así como el valor de campo al que aparece también son consistentes con esta afirmación.^{97a}

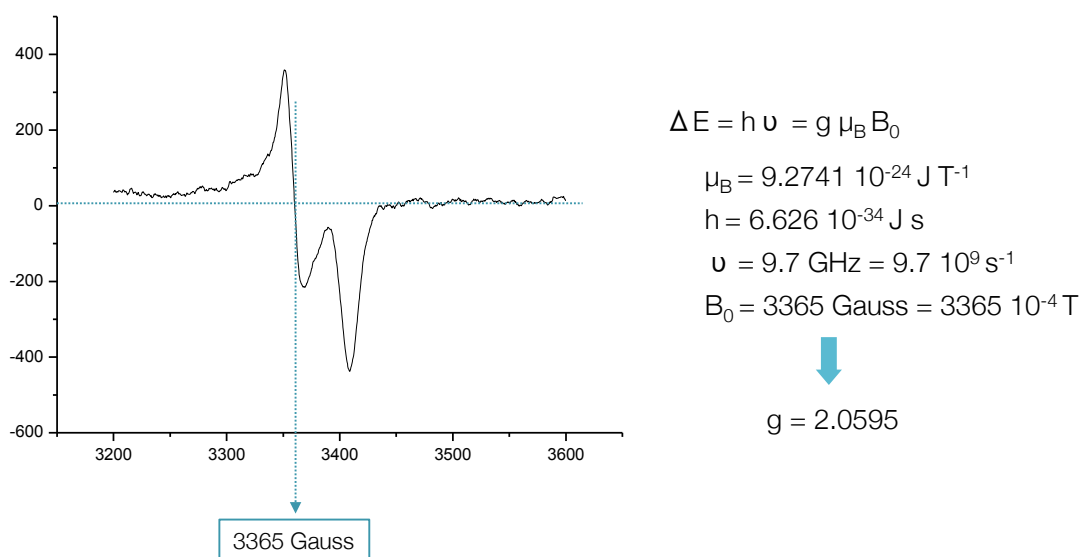


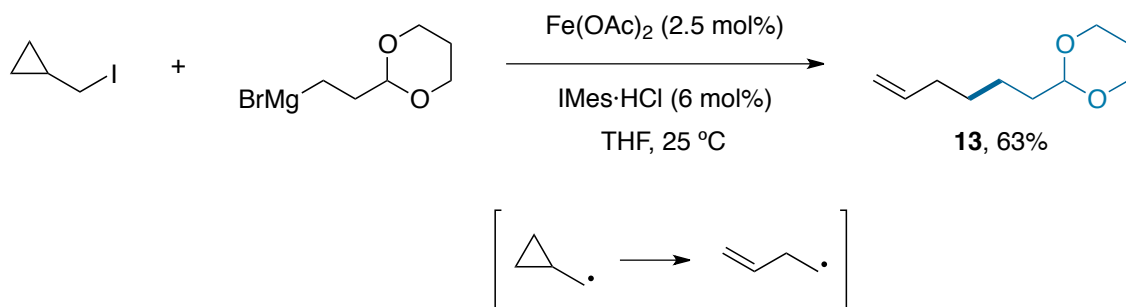
Figura 14

En definitiva, los experimentos de valoración con diferentes cantidades de reactivo de Grignard junto con los datos de EPR sugieren que la especie catalíticamente activa de Fe se encuentra en un estado formal de oxidación de I.

Otro aspecto mecanístico en el cual se consideró conveniente centrar la atención fue la etapa de adición oxidante. Por analogía a los trabajos de la bibliografía, y desde nuestra experiencia en reacciones de acoplamiento cruzado, parecía acertado pensar que una especie de $\text{Fe}(\text{I})$ tuviese la capacidad de sufrir una adición oxidante de tipo radicalico por ruptura homolítica del enlace C-I del electrófilo. Como hemos visto anteriormente los relojes radicalicos, y especialmente los (halo)ciclopropanos, son unos sustratos ideales que pueden aportar una información muy valiosa en este sentido.

⁹⁷ [a] C. J. Adams, R. B. Bedford, E. Carter, N. J. Gower, M. F. Haddow, J. N. Harvey, M. Huwe, M. A. Cartes, S. M. Mansell, C. Mendoza, D. M. Murphy, E. C. Neeve, J. Nunn, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 10333–10336.

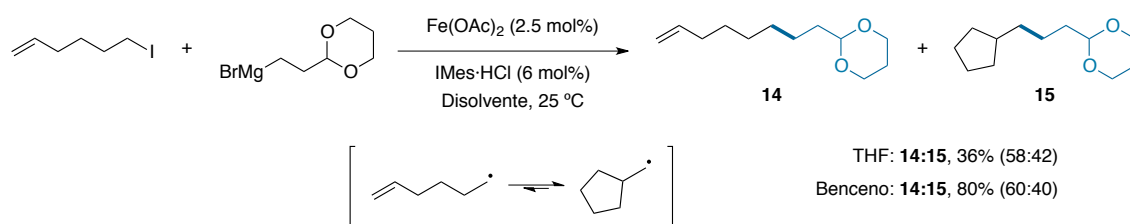
La reacción con el (yodometil)ciclopropano transcurriría con la apertura del anillo de ciclopropano en la totalidad del sustrato, obteniéndose como único producto de acoplamiento el 2-(hex-5-en-1-il)-1,3-dioxano (**Esquema 130**). La formación de este compuesto concuerda con la posible formación de un radical intermedio cuya apertura precedería al resto del proceso catalítico.



Esquema 130

Al igual que en la reacciones de acoplamiento catalizadas por Ni, se evaluó el comportamiento del 6-yodohex-1-eno y, de nuevo, se pudo comprobar que la reacción daba lugar al producto de acoplamiento directo junto con el de ciclación-acoplamiento (**Esquema 131**), del mismo modo que ocurre en otros procesos radicálicos mejor establecidos.

De nuevo en este caso se verificó que la sustitución del THF por benceno provocaba un aumento en el rendimiento global del proceso. A diferencia de la catálisis con Ni, en este caso no fue necesario el uso de aditivos para facilitar el proceso en benceno además de no observarse variación en las proporciones de los productos.



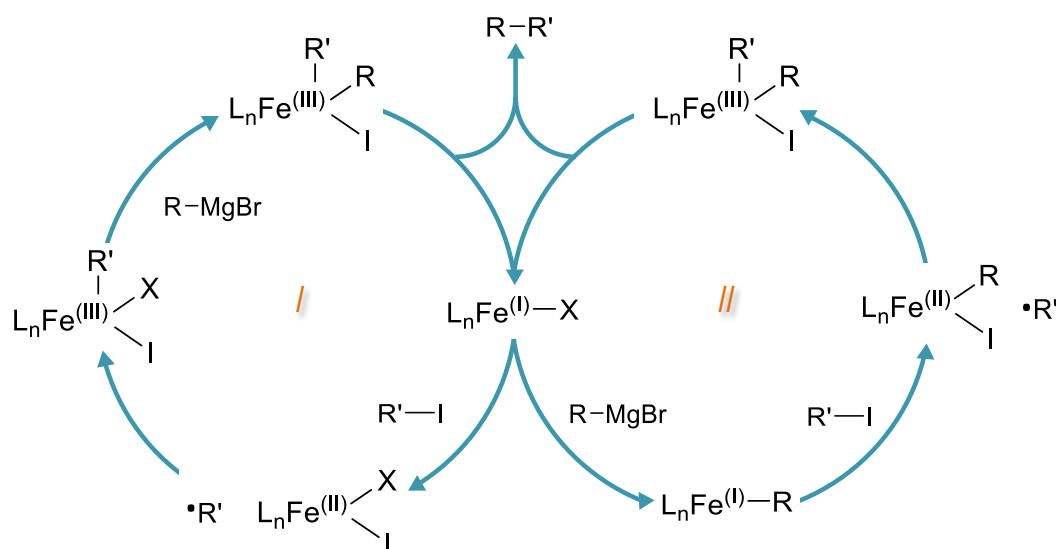
Esquema 131

THF: **14:15**, 36% (58:42)
 Benceno: **14:15**, 80% (60:40)

Los resultados son, por tanto, consistentes con un ciclo catalítico que comience por una especie de Fe(I) y con una adición oxidante en dos etapas, con la ruptura homolítica inicial del enlace C-I.

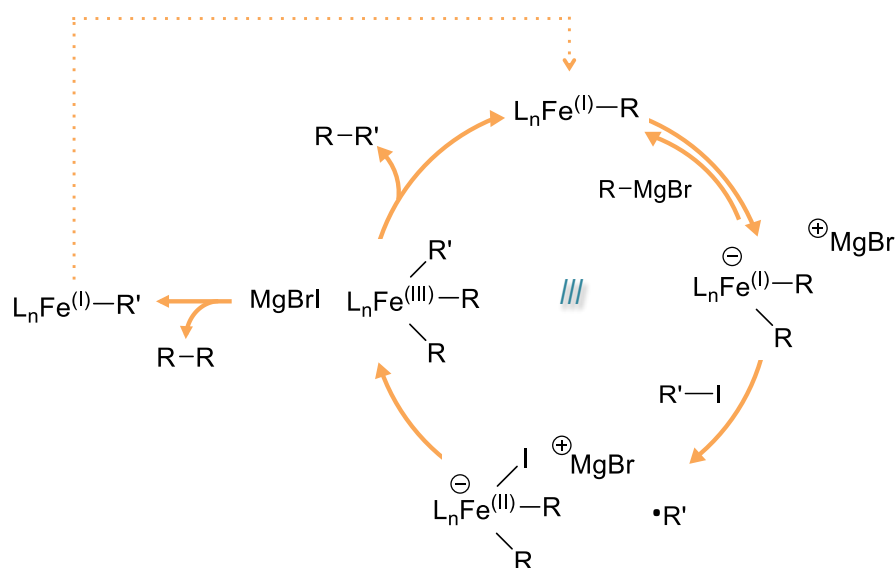
De acuerdo con estos datos, los precedentes bibliográficos y nuestra experiencia en catálisis con especies de Ni es posible elaborar algunas propuestas mecanísticas razonables (**Esquema 132**). A pesar de la elevada reactividad de los derivados de Mg, que suele implicar una etapa de transmetalación rápida, hasta la fecha no se dispone de ningún dato que permita descartar un proceso donde la

transmetalación ocurra sobre derivados de Fe(III) (ciclo I). No obstante, el hecho de que la formación de la especie catalíticamente activa requiera un exceso de magnesiano, junto la elevada reactividad de estos derivados, podrían decantar la cuestión hacia la propuesta donde la especie de Fe(I) que sufre la adición oxidante ya contiene el resto orgánico del derivado de Mg (ciclo II). Además, los ligandos carbonados alquílicos son ligandos dadores que aumentarían la densidad electrónica del centro metálico facilitando así el proceso de oxidación formal.



Esquema 132

Los trabajos sobre catálisis con Fe realizados por Kochi proponen que una especie aniónica de dialquil-Fe(I) sufre la adición oxidante (ciclo III, **Esquema 133**). De manera análoga en catálisis con Ni, el grupo de Hu ha propuesto que un exceso de reactivo de Grignard puede activar la especie de Ni, acelerando el proceso de adición oxidante.

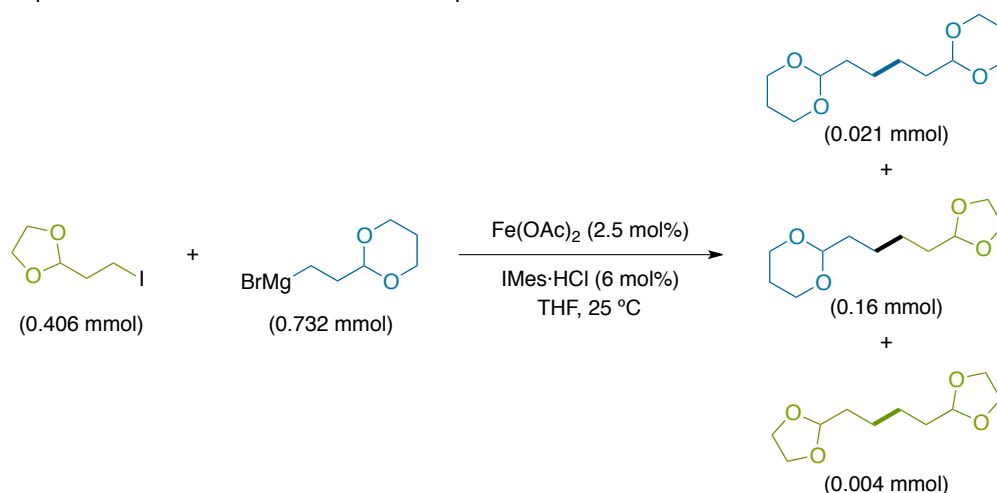


Esquema 133

Se decidió evaluar estas propuestas mecanísticas bajo la siguiente hipótesis. Si la reacción comenzase con una especie de dialquil-Fe(I) tras la adición oxidante se generaría un especie de trialquil-Fe(III). Aceptando que la estructura de esta especie de trialquil-Fe(III) no es planocuadrada, tres posibles procesos de eliminación reductora son factibles. De este modo, si no se introduce ningún factor que favorezca uno de los procesos de eliminación reductora con respecto a los otros, se debería obtener la mezcla estadística de todos los productos posibles. Por ello, para analizar la proporción de los productos formados se diseñó un ensayo donde el electrófilo empleado tenía una estructura y unas propiedades electrónicas similares a las del nucleófilo, de manera que los tres posibles procesos de eliminación reductora estuviesen igualmente favorecidos.

Así se llevó a cabo la reacción entre el 2-(2-yodoetil)-1,3-dioxolano y el bromuro de [2-(1,3-dioxan-2-il)etil]magnesio en la condiciones de reacción habituales (**Esquema 134**). Esta reacción rendía el producto de acoplamiento cruzado como producto mayoritario. Para determinar las proporciones de cada producto se emplearon técnicas de cromatografía de gases empleando dodecano como patrón interno. Procedente del estudio de valoración previa, se disponía de la recta de calibrado para el producto de homoacoplamiento del nucleófilo. Para los otros dos productos se asumió que las áreas en GC-FID mantendrían una relación de proporcionalidad similar a la del producto de homoacoplamiento del reactivo de Grignard, dada las grandes similitudes entre los tres productos.

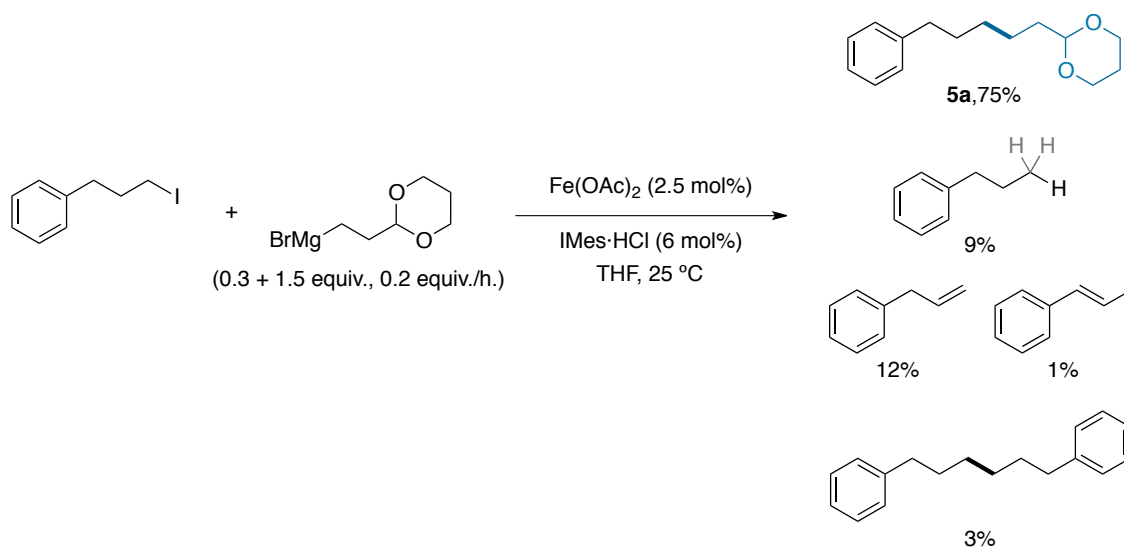
El resultado del experimento indica una leve formación del producto de homoacoplamiento de yoduro (2% con respecto al electrófilo) y de homoacoplamiento del reactivo de Grignard (6% con respecto al nucleófilo) (**Esquema 134**). La baja proporción en que se obtienen ambos productos estaría de acuerdo con el predominio de un mecanismo que no incluya la formación de una especie de Fe con tres restos alquílicos.



Esquema 134

También se cuantificaron cada uno de los productos derivados del electrófilo, formados en el transcurso de la reacción modelo entre el (3-yodopropil)benceno y el bromuro de [2-(1,3-dioxan-2-il)etil]magnesio (**Esquema 135**). Para ello, el crudo de la reacción se analizó por cromatografía de gases. Todos los productos detectados fueron cuantificados por su relación de áreas con el patrón interno (dodecano), habiéndose realizado, previamente, la correspondiente recta de calibrado. Por problemas cuya causa aún se desconoce, no se pudo obtener una recta de calibrado adecuada para el producto de acoplamiento cruzado. La cantidad de producto formado se calculó como la diferencia entre el 100% y el resto de subproductos. No obstante el valor obtenido es razonable y acorde con las cantidades aisladas por cromatografía en columna.

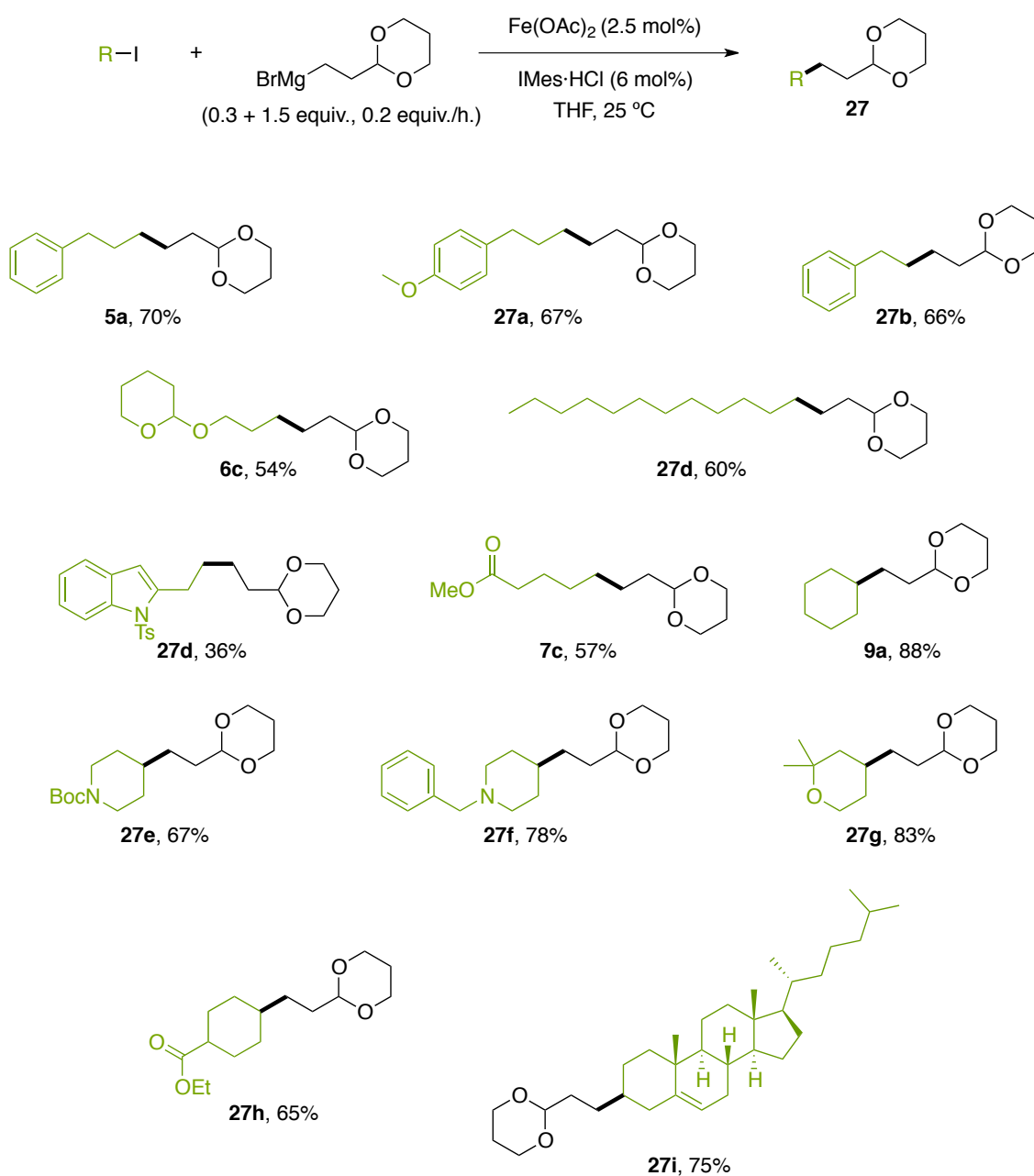
En este estudio se comprobó, además, que el rendimiento del 70%, correspondiente al producto de acoplamiento cruzado aislado de la mezcla de reacción por cromatografía en columna, resulta compatible con la formación de los subproductos habituales en los procesos de acoplamiento cruzado alquilo-alquilo, tales como la deshalogenación, la eliminación y el homoacoplamiento del electrófilo.



Esquema 135

En resumen, hasta el momento los datos parecen lo suficientemente consistentes como para descartar la intervención de una especie de trialkyl-Fe(III) como intermedio de la reacción, ajustándose mejor a la propuesta mecanística anteriormente mencionada (ciclo II, **Esquema 132**, pág. 165) que, a la luz de todos los resultados, cobraría mayor peso que las restantes propuestas.

Una vez verificada la optimización de las condiciones de reacción y algunas nociones acerca del mecanismo a nuestra disposición, se emprendió el estudio de la generalidad. En primer lugar, se introdujeron variantes en el electrófilo, ensayando diferentes yoduros alquílicos tanto primarios como secundarios (**Esquema 136**). La reacción conduce a buenos rendimientos con electrófilos alquílicos primarios no funcionalizados (**27a**, **27c** y **27e**). La introducción de funciones éteres (**27b**) o la presencia de acetales (**27d**) no alteró significativamente el comportamiento normal del proceso, a diferencia de la presencia del grupo 1-tosil-1*H*-indol que disminuyó el rendimiento hasta un 36% (**27f**). Es de destacar que las condiciones de reacción son compatibles con la presencia del grupo éster, lo que supone un logro muy interesante, en particular al tratarse de procesos de tipo Kumada catalizados por Fe (**27g**).



Esquema 136

Por otro lado, el empleo de electrófilos secundarios rindió mejores resultados, obteniéndose rendimientos muy buenos. Comparativamente con los resultados descritos en la bibliografía estos datos adquieren aún más valor, dado que, en general, los electrófilos alquílicos secundarios no se han podido emplear con éxito en este tipo de acoplamientos. En este caso, sin embargo, se han usado derivados de piperidina, *N*-Boc o *N*-bencil protegidos (**27i** y **27j**), que han conducido a rendimientos buenos. Incluso en este caso la reacción transcurre adecuadamente en presencia del grupo éster, lo que ha suministrado el correspondiente producto de acoplamiento (**27l**) con un 67% de rendimiento.

Se evaluó otra serie de yoduros (Figura 15) dando lugar a rendimientos bajos (menores del 20%) o resultados negativos en lo que se refiere a la formación del producto de acoplamiento cruzado. Los productos de acoplamiento cruzado, en los casos en los que se obtuvieron, no han sido caracterizados con el fin de no extender demasiado la parte experimental.

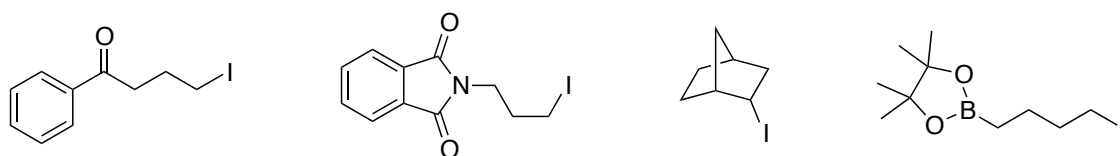
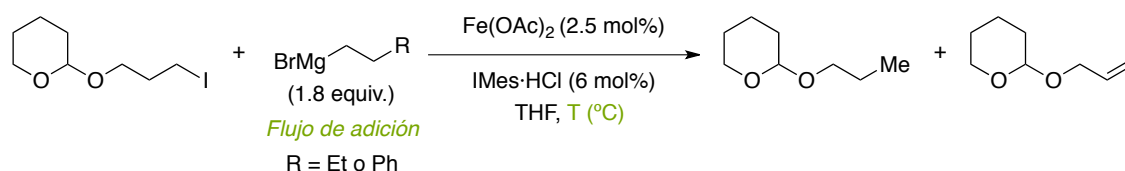


Figura 15

A continuación se abordó el estudio de la generalidad de la reacción con respecto al nucleófilo. En este caso se comprobó que el cambio del resto alquilo del nucleófilo por otro sin el grupo acetal no permitía obtener un cantidad cuantificable del producto de acoplamiento cruzado.

Se barajó de nuevo la posibilidad de que el grupo acetal se coordinara al centro metálico impidiendo los procesos de β -eliminación. Por ello, se decidió disminuir la temperatura de la reacción y variar el flujo de adición, de acuerdo con una estrategia similar a la empleada en el caso anterior de catálisis con Ni (pág. 123).

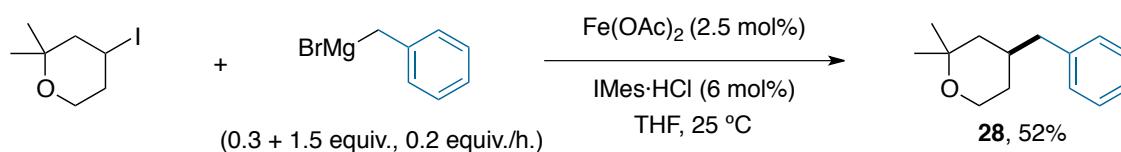
La reacción no produjo resultados positivos bajo ninguna de las condiciones de reacción ensayadas (Esquema 137), obteniéndose mayoritariamente los productos de deshalogenación o eliminación derivados del yoduro de partida. Aunque los resultados no fueron satisfactorios, resulta muy atractivo y prometedor comprobar que, cuando se emplea un nucleófilo sin el grupo acetal, la activación del electrófilo tiene lugar a muy bajas temperaturas con conversiones prácticamente del 100% (incluso a $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$). Otro dato interesante es que la reacción a $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ transcurre con elevadas conversiones, aunque produce únicamente el producto de deshalogenación, inhibiendo completamente la formación del producto de eliminación.



Esquema 137

Una hipótesis razonable para explicar este comportamiento es la coordinación efectiva del grupo acetal al centro metálico, saturando así la esfera de coordinación e impidiendo los procesos de β -eliminación. Cuando el resto alquílico del derivado de Mg no contiene dicho grupo acetal es posible que los procesos de β -eliminación se encuentren favorecidos. Así la β -eliminación de H en la cadena del electrófilo justificaría la formación del alqueno y la β -eliminación de H en el resto del nucleófilo, seguida de una eliminación reductora C-H, la formación del alcano.

Todo ello estaría de acuerdo con el hecho de que, hasta el momento, no se ha podido emplear satisfactoriamente ningún reactivo de Grignard distinto al bromuro de [2-(1,3-dioxan-2-il)etil]magnesio, con excepción del bromuro de bencilmagnesio, que no contiene hidrógenos en posición beta (**Esquema 138**). Este proceso transcurre, sin embargo, con un rendimiento notablemente inferior si se compara con el caso anterior (**27k**, **Esquema 136**).

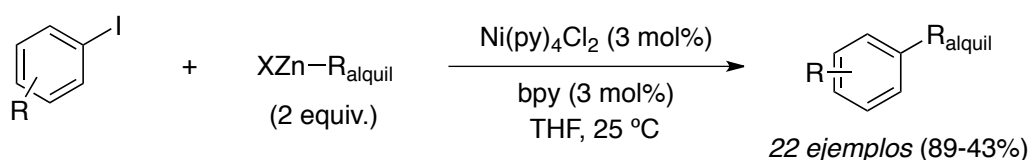


Esquema 138

Para finalizar, comentar que hemos desarrollado un nuevo sistema catalítico basado en Fe y empleando ligandos de tipo NHC que muestra muy buenos comportamientos en acoplamiento alquilo-alquilo. Además diversos estudios sugieren la formación de especies de Fe(I) que estarían involucradas en un mecanismo de reacción.

CONCLUSIONES

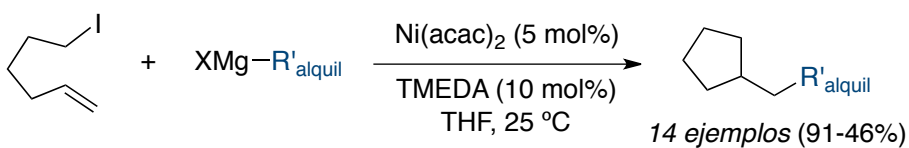
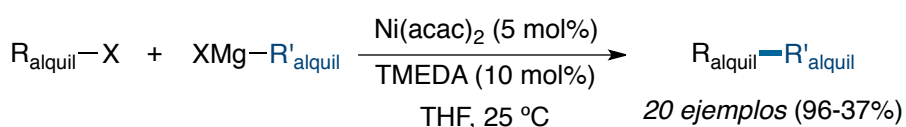
1. Como conclusiones del apartado 3.1 relativo a los acoplamientos arilo-alquilo catalizados por Ni destacar que se ha desarrollado una metodología eficaz de tipo Negishi para la alquilación de yoduros arílicos catalizada por Ni. La reacción muestra una amplia aplicación respecto a la presencia de una gran variedad de grupos funcionales en el electrófilo, además de muy buen comportamiento en lo que respecta al empleo de nucleófilos alquílicos secundarios.



Esquema 139

Desde el punto de vista mecanístico se han logrado importantes avances en cuanto a la comprensión de los procesos fundamentales implicados en el transcurso de la reacción, especialmente en la transmetalación. Los estudios computacionales y las evidencias experimentales abren las puertas a futuras líneas de investigación que permitan profundizar en el entendimiento del ciclo catalítico, lo cual puede tener una fuerte repercusión tanto a nivel fundamental como sintético.

2. Como conclusiones del apartado 3.2 relativo a los acoplamientos alquilo-alquilo catalizados por Ni destacar que se ha desarrollado un nuevo sistema catalítico basado en Ni para llevar a cabo reacciones de acoplamiento de tipo Kumada entre dos restos alquílicos. No solo se trata de un sistema catalítico sencillo, a partir de compuestos accesibles, sino que muestra interesantes propiedades a la hora de compatibilidad con grupos funcionales a pesar del uso de reactivos de Grignard. Además la catálisis con Ni ha permitido expandir la metodología a procesos en cascada donde en una operación sintética es posible formar dos nuevos enlaces $C(sp^3)-C(sp^3)$ e incluso a la formación de 3 nuevos enlaces.

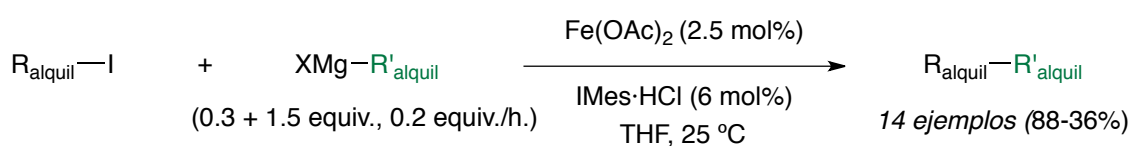


Esquema 140

Las evidencias experimentales así como los estudios teóricos sugieren que están involucradas especies intermedias de naturaleza radicalica en un proceso compatible con un ciclo catalítico formal Ni(I)/Ni(III). La expansión del proceso a nucleófilos alquílicos secundarios así como una mayor comprensión del mecanismo involucrado en el proceso siguen siendo objeto de estudio en la actualidad.

3. Como conclusiones del apartado 3.3 relativo a los acoplamientos alquilo-alquilo catalizados por Fe destacar que se ha comprobado la viabilidad del empleo de reactivos de Grignard para acoplamientos $C(sp^3)-C(sp^3)$ catalizados por Fe. Hemos sido capaces de desarrollar un nuevo sistema catalítico basado en Fe y empleando ligandos de tipo NHC que muestra muy buenos comportamientos en acoplamiento alquilo-alquilo de electrófilos tanto primarios como secundarios y que es compatible con la presencia de determinados grupos funcionales.

Además diversos estudios encaminados a la comprensión del transcurso de la reacción sugieren la formación de especies de Fe(I) que estarían involucradas en un mecanismo de reacción en donde la adición oxidante ocurren por ruptura homolítica del enlace C-I.



Esquema 141

PARTE EXPERIMENTAL

5 Parte experimental.

5.1 Material general.

Las reacciones de acoplamiento cruzado se llevaron a cabo bajo argón en THF anhidro destilado sobre Na/benzofenona u obtenido del sistema de purificación de disolventes (SPS). El CH_2Cl_2 anhidro (SDS) y el benceno anhidro (SDS) se almacenaron sobre tamiz molecular activado de 4Å (SDS). La acetona (SDS) y la NEt_3 (SDS) se emplearon sin ningún tipo de tratamiento previo.

La cromatografía en capa fina se realizó en hojas de aluminio recubiertas previamente con 0.20 mm de gel de sílice, el indicador fluorescente UV254 (ALUGRAM® Xtra G/UV254 SIL) y se visualizaron bajo luz UV o mediante el uso de una disolución de ácido fosfomolibdico en etanol. Las purificaciones cromatográficas se llevaron a cabo usando gel de sílice de calidad ultrarrápida (Chromatogel 60 ACC, 40-60 micras).

Los experimentos de RMN se realizaron a 25 °C en los espectrómetros Bruker AC-300 o Bruker AMX-500. Las señales, tanto en RMN ^1H como en RMN $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$, se indican en partes por millón (ppm) y en ambos casos, los espectros fueron calibrados empleando la señal residual del disolvente deuterado.¹⁸⁴ El tipo de carbono fue determinado mediante experimentos DEPT de RMN ^{13}C . Para indicar la multiplicidad de las señales de RMN ^1H se emplearon las siguientes abreviaturas: s, singlete; d, doblete; t, triplete; c, cuartete; m, multiplete; quint., quintuplete; bs, singlete ancho.

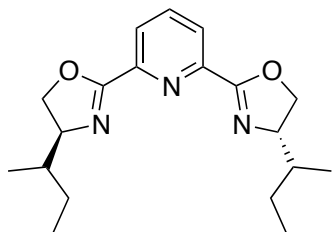
Los espectros de masas se realizaron en un espectrómetro Waters VG AutoSpec y los experimentos de GC-MS en un Agilent GCT-Micromass TOF.

Para no extendernos en este apartado sencillamente comentar que todos los compuestos empleados para llevar a cabo las reacciones de acoplamiento o para la síntesis de los compuestos empleados en las mismas fueron comprados y empleados sin ningún tipo de purificación adicional.

¹⁸⁴ H. E. Gottlieb, V. Kotlyar, A. Nudelman, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7512-7515.

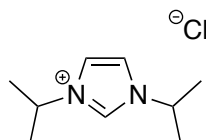
5.2 Síntesis de los ligandos.

(S)-^sBu-Pybox:¹⁶³ Se calienta a reflujo, durante 40 h. y bajo atmósfera de Ar una disolución de piridina-2,6-dicarbonitrilo (1.575 g, 12.2 mmol), (S)-(+)-isoleucinol (4.289, 36.6 mmol) y ZnCl₂ (332.5 mg, 2.44 mmol) en clorobenceno. Posteriormente se enfría la mezcla hasta temperatura ambiente, se filtra el crudo por gel de sílice (arrastrando con CH₂Cl₂) y se elimina el disolvente hasta sequedad a presión reducida. El compuesto se obtiene por



recristalización en hexano/EtOAc 20:1 como un sólido blanco con un 63% de rendimiento (2.54 g). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.22 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.85 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.55-4.48 (m, 2H), 4.30-4.21 (m, 4H), 1.76-1.60 (m, 4H), 1.31-1.20 (m, 2H), 0.98 (t, *J* = 7.3 Hz, 6H), 0.88 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H).

Cloruro de 1,3-di-*iso*-propilimidazolio:¹⁸⁵ Un equivalente de propan-2-amina (2.98 ml, 35.0 mmol) se añade gota a gota durante 20 minutos sobre una suspensión de formaldehído (1.051 g, 35.0 mmol) en tolueno (5 ml). Después la mezcla se enfría a 3 °C y se añade el segundo equivalente de propan-2-amina (2.98 ml, 35.0 mmol) y HCl (5.84 ml, 35.0 mmol) gota a gota. Tras la adición la mezcla



se calienta hasta temperatura ambiente, se añade oxalaldehído (4.0 ml, 35.0 mmol) y se agita la mezcla durante 1 h. Transcurrido este tiempo se elimina el disolvente bajo presión reducida. El producto se purifica por recristalización en acetona (filtrado y lavado con Et₂O) y se obtuvo como un sólido blanco en un 60% de rendimiento (3.95 g). ¹H RMN (300 MHz, CD₃CN) δ 9.98 (s, 1H), 7.64-7.60 (m, 2H), 4.73 (hept, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.56 (d, *J* = 6.7 Hz, 12H).

Cloruro de 1,3-di-*tert*-butilimidazolio:¹⁸⁶ Un equivalente de 2-metilpropan-2-amina (3.3 g, 45.1 mmol) se sobre una suspensión de formaldehído (1.3 g, 45.1 mmol) en tolueno (10 ml). La mezcla se calienta a 40 °C durante 10 h. hasta que se observa la formación de una disolución. Después la mezcla se enfría a 0 °C y se añade el segundo equivalente de 2-metilpropan-2-amina (3.3 g, 45.1 mmol) y HCl (7.52 ml, 45.1 mmol) gota a gota. Tras la adición la mezcla se calienta hasta temperatura ambiente, se añade oxalaldehído (5.15 ml, 45.1 mmol) y se agita la mezcla a 40 °C durante 18 h. Transcurrido este tiempo se elimina el disolvente bajo presión reducida. El producto se purifica por extracción con CH₂Cl₂ y se obtuvo como un sólido amarillo en un 52% de rendimiento (5.1

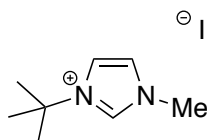
¹⁶³ J. Zhou, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 14726-14727.

¹⁸⁵ M. Niehues, G. Erker, G. Kehr, P. Schwab, R. Fröhlich, *Organometallics* **2002**, 21, 2905-2911.

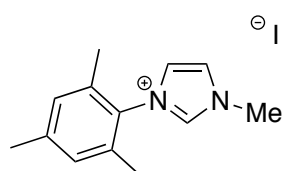
¹⁸⁶ W. A. Herrmann, V. P. W. Böhm, C. W. K. Gstöttmayr, M. Grosche, C.-P. Reisinger, T. Weskamp, *J. Organomet. Chem.* **2001**, 617-618, 616-628.

g). ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 9.20-9.16 (m, 1H), 8.11-8.07 (m, 2H), 1.62 (s, 18H).

Yoduro de 3-(*tert*-butil)-1-metil-1*H*-imidazol-3-io:¹⁸⁷ En tubo sellado, a una disolución de *tert*-butil-1*H*-imidazol (0.5 g, 4.03 mmol) en metanol (5 ml) se añade yodometano (0.3 ml, 4.83 mmol) a temperatura ambiente para después calentar la mezcla a reflujo. Tras las 18h. se enfria la mezcla a temperatura ambiente y se elimina el disolvente a presión reducida. El producto se purifica por recristalización en CH_3CN (filtrado y lavado con EtOAc) y se obtuvo como un sólido amarillo en un 70% de rendimiento (750 mg). ^1H RMN (300 MHz, MeOD) δ 9.09 (s, 1H), 7.85 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.61 (t, $J = 1.9$ Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 1.69 (s, 9H).



Yoduro de 3-mesitil-1-metil-1*H*-imidazol-3-ium:¹⁸⁸ En un tubo sellado, a una disolución de 1-mesityl-1*H*-imidazole (1 g, 5.37 mmol) en THF (4 ml) se añade yodometano (1.67 ml, 26.84 mmol). La mezcla se calienta a reflujo durante 48 h. Después la mezcla se filtra obteniéndose un sólido blanco en un 64% de rendimiento (1.1 g). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 9.93 (s, 1H), 7.87 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.20 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.00 (s, 2H), 4.36 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.11 (s, 6H).



5.3 Síntesis de los productos de partida.

5.3.1 Procedimiento general para la síntesis de yodobenzoatos de metilo.

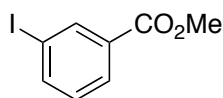
Se calienta a reflujo una disolución de 1g (4.03 mmol) del correspondiente ácido yodonenzoico en MeOH (15 ml) a la que se han añadido dos gotas de una disolución acuosa al 37% de HCl. Tras 12h. se enfria la mezcla a temperatura ambiente y se elimina el disolvente hasta sequedad a presión reducida. El producto se purifica en columna cromatográfica empleando el eluyente indicado en cada caso. Los datos espectroscópicos para cada producto se compararon con los descritos en la bibliografía.

Los siguientes yodobenzoatos de metilo fueron preparados siguiendo este procedimiento.

¹⁸⁷ R. Corberán, M. Sanaú, E. Peris, *Organometallics* **2006**, 25, 4002-4008.

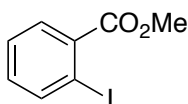
¹⁸⁸ C. Nieto-Oberhuber, S. Lopez, A. M. Echavarren, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 6178-6179.

3-Yodobenzoato de metilo:¹⁸⁹ El producto fue obtenido empleando ácido 3-yodobenzoico como producto de partida. El compuesto fue



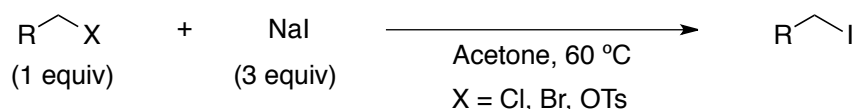
purificado por columna cromatográfica (hexano/EtOAc 97:3) y se obtuvo como un sólido blanco en un 88% de rendimiento (929 mg). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.38 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.18 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H).

2-Yodobenzoato de metilo:¹⁸⁹ El producto fue obtenido empleando ácido 2-yodobenzoico como producto de partida. El compuesto fue



purificado por columna cromatográfica (hexano/EtOAc 97:3) y se obtuvo como un aceite amarillo claro en un 76% de rendimiento (802 mg). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.99 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.80 (dd, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.15 (dt, *J* = 7.6, 1.8, 1H), 3.93 (s, 3H).

5.3.2 Procedimiento general para la yodación de cloruros, bromuros y tosilatos alquílicos por reacción de Finkelstein (Esquema 142).



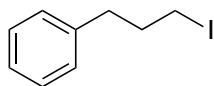
Esquema 142

En un tubo sellado, a una disolución 1M del correspondiente alquil-X (X = Cl, Br, OTs) (1 equiv.) en acetona se le añade NaI (3 equiv.). La mezcla se calienta, bajo agitación constante a 60 °C durante 12h. Transcurrido ese tiempo se enfría a temperatura ambiente y se añade CH₂Cl₂ hasta que se complete la precipitación de las sales. La mezcla se filtra y el disolvente se elimina hasta sequedad bajo presión reducida. El producto se purifica por cromatografía en columna empleando el eluyente indicado para cada caso. Las fracciones que contienen el producto se combinan y lavan con una disolución acuosa 0.1 M de Na₂S₂O₃. La fase orgánica se seca con MgSO₄, se filtra y se elimina el disolvente bajo vacío. Los datos espectroscópicos para cada producto se compararon con los descritos en la bibliografía.

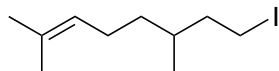
Los siguientes yoduros alquílicos fueron preparados siguiendo este procedimiento.

¹⁸⁹ D. A. Offermann, J. E. McKendrick, J. J. P. Sejberg, B. Mo, M. D. Holdom, B. A. Helm, R. J. Leatherbarrow, A. J. Beavil, B. J. Sutton, A. C. Spivey, *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 3197-3214.

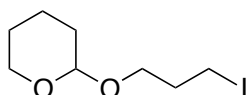
(3-Yodopropil)benceno: ¹⁹⁰ El producto fue obtenido empleando (3-cloropropil)benceno (10 g, 64.9 mmol) como producto de partida. El compuesto fue purificado por columna cromatográfica (hexano) y se obtuvo como un aceite incoloro en un 90% de rendimiento (14.4 g). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.34-7.27 (m, 2H), 7.25-7.18 (m, 3H), 3.18 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.74 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.14 (p, *J* = 6.9 Hz, 2H).



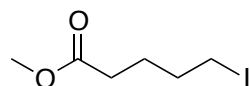
8-Yodo-2,6-dimetiloct-2-eno: ¹⁹¹ El producto fue obtenido empleando 8-bromo-2,6-dimetiloct-2-eno (1 g, 4.56 mmol) como producto de partida. El compuesto fue purificado por columna cromatográfica (hexano) y se obtuvo como un aceite incoloro en un 82% de rendimiento (1 g). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 5.15-5.05 (m, 1H), 3.30-3.07 (m, 2H), 2.06-1.81 (m, 3H), 1.75-1.49 (m, 2H), 1.69 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.41-1.27 (m, 1H), 1.24-1.09 (m, 1H), 0.89 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).



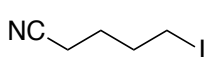
2-(3-Yodopropoxi)tetrahidro-2H-pirano: ¹⁹² El producto fue obtenido empleando 2-(3-bromopropoxi)tetrahidro-2H-pirano ¹⁹² (2 g, 8.97 mmol) como producto de partida. El compuesto fue purificado por columna cromatográfica (hexano/EtOAc 90:10) y se obtuvo como un aceite incoloro en un 95% de rendimiento (2.3 g). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 4.60 (t, *J* = 3.4 Hz, 1H), 3.90-3.77 (m, 2H), 3.56-3.41 (m, 2H), 3.30 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.09 (p, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.86-1.49 (m, 6H).



5-Yodopentanoato de metilo: ¹⁹³ El producto fue obtenido empleando 5-bromopentanoato de metilo (2 g, 10.3 mmol) como producto de partida. El compuesto fue purificado por columna cromatográfica (hexano/EtOAc 95:5) y se obtuvo como un aceite incoloro en un 90% de rendimiento (2.25 g). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 3.67 (s, 3H), 3.18 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.34 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.93-1.67 (m, 4H).



5-Yodopentanonitrilo: ¹⁹⁴ El producto fue obtenido empleando 5-bromopentanonitrilo (1 g, 6.21 mmol) como producto de partida. El compuesto fue purificado por columna cromatográfica (hexano/EtOAc 95:5) y se obtuvo como un aceite incoloro en un 92% de rendimiento (1.2 g). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 3.21 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.40 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.04-1.91 (m, 2H), 1.88-1.74 (m, 2H).



¹⁹⁰ S. M. Smith, J. M. Takacs, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 1740-1741.

¹⁹¹ N. B. Basar, H. Liu, D. Negi, H. M. Sirat, G. A. Morris, E. J. Thomas, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 1743-1745.

¹⁹² A. Gupta, G. Beazley, J. Lee, G. Bérubé, *Synth. Commun.* **2007**, 37, 2031-2037.

¹⁹³ J. P. Collman, Y. Yang, R. A. Decréau, *Org. Lett.* **2007**, 9, 2855-2858.

¹⁹⁴ F.-E. Chen, J.-L. Yuan, H.-F. Dai, Y.-Y. Kuang, Y. Chu, *Synthesis* **2003**, 2155-2160.

3-Yodopropan-1-ol:¹⁹⁵ El producto fue obtenido empleando 3-bromopropan-1-ol (1 g, 7.46 mmol) como producto de partida. El compuesto fue purificado por columna cromatográfica (hexano/EtOAc 90:10) y se obtuvo como un aceite incoloro en un 94% de rendimiento (1.3 g). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 3.74 (q, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.30 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.05 (p, *J* = 6.3 Hz, 2H).

6-Yodohept-1-eno:¹⁹⁶ El producto fue obtenido empleando 6-bromohept-1-eno (1 g, 6.17 mmol) como producto de partida. El compuesto fue purificado por columna cromatográfica (hexano) y se obtuvo como un aceite incoloro en un 77% de rendimiento (1 g). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 5.87-5.71 (m, 1H), 5.10-4.93 (m, 2H), 3.19 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.08 (q, *J* = 7.5, 7.1 Hz, 2H), 1.84 (p, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.50 (p, *J* = 7.4 Hz, 2H).

6-Yodohept-1-eno:¹⁹⁷ El producto fue obtenido empleando 4-metilbencenosulfonato de hept-6-en-2-il¹⁹⁸ (412 mg, 1.53 mmol) como producto de partida. El compuesto fue purificado por columna cromatográfica (pentano) y se obtuvo como un aceite incoloro en un 54% de rendimiento (186 mg). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 5.80 (ddt, *J* = 16.9, 10.0, 6.6 Hz, 1H), 5.08-4.94 (m, 2H), 4.26-4.11 (m, 1H), 2.15-2.03 (m, 2H), 1.92 (dd, *J* = 6.8, 0.9 Hz, 3H), 1.88-1.77 (m, 1H), 1.67-1.46 (m, 3H).

2-Alil-2-(2-yodoetil)malonato de dimetilo:¹⁷⁵ El producto fue obtenido empleando 2-alil-2-(2-bromoetil)malonato de dimetilo¹⁹⁹ (519 mg, 1.86 mmol) como producto de partida. El compuesto fue purificado por columna cromatográfica (hexano/EtOAc 90:10) y se obtuvo como un aceite incoloro en un 82% de rendimiento (496 mg). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 5.63 (ddt, *J* = 17.5, 9.5, 7.4 Hz, 1H), 5.18-5.08 (m, 2H), 3.74 (s, 6H), 3.13-3.05 (m, 2H), 2.68-2.62 (m, 2H), 2.52-2.45 (m, 2H).

N-Alil-N-(2-yodoetil)-4-metilbencenosulfonamida:²⁰⁰ El producto fue obtenido empleando *N*-alil-*N*-(2-bromoetil)-4-metilbencenosulfonamida (1 g, 3.14 mmol) como producto de partida. El compuesto fue purificado por columna cromatográfica (hexano/EtOAc 95:5) y se obtuvo como un sólido blanco en un 93% de rendimiento (1.1 g). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.69 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 5.76-5.59 (m, 1H), 5.25-5.13 (m, 2H), 3.79 (dt, *J* = 6.5, 1.1 Hz, 2H), 3.48-3.36 (m, 2H), 3.29-3.16 (m, 2H), 2.43 (s, 3H).

¹⁹⁵ D. Arian, L. Kovbasyuk, A. Mokhir, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 3972-3980.

¹⁹⁶ W. F. Bailey, R. P. Gagnier, J. J. Patricia, *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 2098-2107.

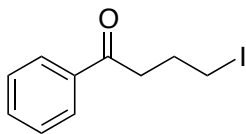
¹⁹⁷ E. C. Ashby, D. Coleman *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 4554-4565.

¹⁹⁸ E. C. Ashby, J. Oswald, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 6068-6076.

¹⁹⁹ V. G. Phapale, E. Buñuel, M. García-Iglesias, D. J. Cárdenas, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 8790-8795.

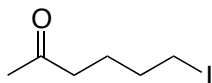
²⁰⁰ M. E. Weiss, L. M. Kreis, A. Lauber, E. M. Carreira, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 11125-11128.

4-Yodo-1-fenilbutan-1-ona:¹⁶³ El producto fue obtenido empleando 4-cloro-1-fenilbutan-1-ona (1.01 g, 6 mmol) como producto de partida.



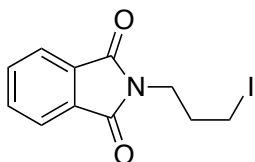
El compuesto fue purificado por columna cromatográfica (hexano/EtOAc 95:5) y se obtuvo como un sólido marrón en un 79% de rendimiento (1.3 g). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.01-7.96 (m, 2H), 7.65-7.51 (m, 1H), 7.52-7.44 (m, 2H), 3.34 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.14 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.14 (quint., *J* = 6.8 Hz, 2H).

6-Yodohehexan-2-one:²⁰¹ El producto fue obtenido empleando 6-clorohehexan-2-ona (1.8 g, 10 mmol) como producto de partida. El compuesto fue



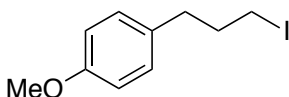
purificado por columna cromatográfica (hexano/EtOAc 90:10) y se obtuvo como un aceite anaranjado en un 77% de rendimiento (1.75 g). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 3.17 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.45 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.87-1.77 (m, 2H), 1.74-1.63 (m, 2H).

2-(3-Yodopropil)isoindoline-1,3-dione:⁶⁴ El producto fue obtenido empleando 2-(3-bromopropil)isoindoline-1,3-dione (2 g, 7.5 mmol) como



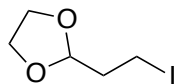
producto de partida. El compuesto fue purificado por recristalización (metanol) y se obtuvo como un sólido blanco en un 70% de rendimiento (1.65 g). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.88-7.82 (m, 2H), 7.76-7.70 (dd, *J* = 5.5, 3.1 Hz, 2H), 3.78 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.17 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.25 (quint., *J* = 7.0 Hz, 2H).

1-(3-Yodopropil)-4-metoxibenceno:²⁰² El producto fue obtenido empleando 1-(3-bromopropil)-4-metoxibenceno (1 g, 4.4 mmol) como



producto de partida. El compuesto fue purificado por columna cromatográfica (hexano/EtOAc 95:5) y se obtuvo como un aceite incoloro en un 90% de rendimiento (1.1 g). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.88-7.82 (m, 2H), 7.76-7.70 (m, 2H), 3.78 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.17 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.10 (quint., *J* = 7.3 Hz, 2H)

2-(2-Yodoetil)-1,3-dioxolane:²⁰³ El producto fue obtenido empleando 2-(2-bromoetil)-1,3-dioxolane (1 g, 5.52 mmol) como producto de



partida. El compuesto fue purificado en columnan cromatográfica (hexano/EtOAc 97:3) y se obtuvo como un aceite incoloro en un 59% de rendimiento (742 mg). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 4.93 (t, *J* = 4.5 Hz, 1H), 4.04-3.77 (m, 4H), 3.21 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.29-2.14 (m, 2H).

⁶⁴ J. Zhou, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 12527-12530.

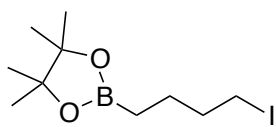
¹⁶³ J. Zhou, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 14726-14727.

²⁰¹ A. Leyva, A. Corma, *J. Org. Chem* **2009**, 74, 2067-2074.

²⁰² C. D. Dai, J. M. R. Narayana, C. R. J. Stepheson, *Nat. Chem.* **2011**, 3, 140-145.

²⁰³ Y. Zhao, G. Chen, *Org. Lett.* **2011**, 13, 4850-4853.

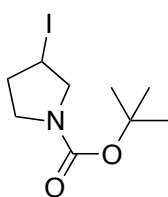
2-(4-Yodobutil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano: ²⁰⁴ El producto fue



obtenido empleando 2-(4-bromobutil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1 g, 3.8 mmol) como producto de partida. El compuesto fue purificado en columna cromatográfica (pentano/Et₂O 95:5) y se obtuvo como un aceite incoloro en un 89% de rendimiento (1.05 g). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 3.18 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 1.84 (quint., *J* = 7.2 Hz, 1H), 1.57-1.43 (m, 1H), 1.24 (s, 6H), 0.79 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H).

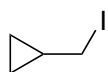
5.3.3 Síntesis de yoduros alquílicos a partir de alcoholes.

3-Yodopirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo: ²⁰⁵ A una disolución de 3-



hidroxipirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (1.06 g, 5.66 mmol) en THF (10 ml) se añade imidazol (0.462 g, 6.79 mmol) y trifenilfosfina (1.782 g, 6.79 mmol) a 0 °C. A continuación se añade lentamente I₂ (1.724, 6.79 mmol) y la mezcla se agita a 25 °C durante 16h. Después, la mezcla se lava con una disolución acuosa 0.1 M de Na₂S₂O₃. La fase acuosa se extrae con EtOAc, el combinado de las fases orgánicas se seca con MgSO₄ y se elimina el disolvente bajo vacío. El compuesto fue purificado por columna cromatográfica (hexano/EtOAc 90:10) y se obtuvo como un aceite incoloro en un 96% de rendimiento (1.6 g). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 4.42-4.30 (m, 1H), 3.90-3.35 (m, 4H), 2.31-2.17 (m, 2H), 1.47 (s, 9H).

(Yodometil)ciclopropano: ²⁰⁶ Una mezcla de ciclopropilmetanol (0.798 ml, 9.85



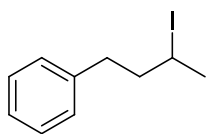
mmol), 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (2.5 ml, 23.00 mmol) y trietilamina (1.65 ml, 11.82 mmol) se enfría a -10 °C bajo atmósfera de Ar. A continuación se añade gota a gota cloruro de metenosulfonilo (0.767 ml, 9.85 mmol) y la mezcla resultante se agita a 0 °C durante 30 minutos. El precipitado formado se filtra y extrae con DMI. A la combinación de los filtrados se añade NaI (4.43 g, 29.5 mmol) y se agita a 25 °C durante 4 h. Transcurrido ese tiempo la reacción se enfría a 0 °C y se añade cuidadosamente pentano (10 ml) y agua (10 ml). La fase orgánica se lava con agua para eliminar completamente los restos de DMI, se seca con MgSO₄ y el disolvente se elimina cuidadosamente a presión reducida. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 3.14 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 1.41-1.24 (m, 1H), 0.88-0.76 (m, 2H), 0.36-0.25 (m, 2H).

²⁰⁴ D. W. Christianson, B. E. Tomczuk, R. S. Pottorf, A. V. Colasanti, G. L. Olson, PCT Int. Appl., 2010085797, **2010**.

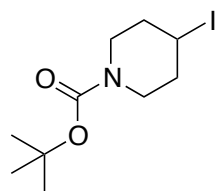
²⁰⁵ A. Boto, R. Hernández, Y. de León, J. R. Murguía, A. Rodríguez-Afonso, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 673-682.

²⁰⁶ P. T. Lansbury, V. A. Pattison, W. A. Clement, J. D. Sidler, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 2247-2251.

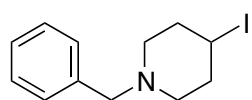
(3-Yodobutil)benceno:²⁰⁷ Una disolución de 4-fenilbutan-2-ol (0.44 ml, 2.9 mmol) en THF (25 ml) se calienta a 70 °C. Luego se añade yoduro de *N,N*-dimetil-*N*-(metilsulfonilmetilene)amonio²⁰⁷ (1 g, 4.3 mmol, 1.5 equiv.) y imidazol (196 mg, 2.9 mmol, 1 equiv.) y la mezcla se agita a 70 °C durante 150 minutos. Transcurrido ese tiempo se enfría la mezcla y se elimina el disolvente bajo presión reducida. El compuesto fue purificado por columna cromatográfica (hexano) y se obtuvo como un aceite incoloro en un 80% de rendimiento (602 mg). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.34-7.25 (m, 2H), 7.25-7.17 (m, 3H), 4.19-4.05 (m, 1H), 2.85 (ddd, *J* = 14.0, 9.0, 5.2 Hz, 1H), 2.70 (ddd, *J* = 13.7, 8.9, 7.0 Hz, 1H), 2.16 (dtd, *J* = 14.3, 9.0, 5.2 Hz, 1H), 1.95 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).



4-Yodopiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo:²⁰⁸ Una disolución, preparada en atmosfera de Ar, de imidazol (1.015 g, 14.91 mmol), trifenilfosfina (3.91 g, 14.91 mmol) y 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (2.5 g, 12.42 mmol) en THF (10 ml) se enfría a 2-3 °C. Después de añadir gota a gota una disolución de I₂ (3.78 g, 14.91 mmol) en THF (10 ml) manteniendo la temperatura por debajo de los 12 °C. Finalizada la adición se calienta la mezcla hasta temperatura ambiente y se agita durante 12 h. Trascurrido ese tiempo la mezcla se trata con una disolución acuosa al 10% de NaHSO₃ y se extrae con Et₂O. La suma de los extractos orgánicos se seca sobre MgSO₄ y se elimina el disolvente bajo presión reducida. El compuesto fue purificado por columna cromatográfica (hexano/ EtOAc 98:2) y se obtuvo como un aceite incoloro en un 60% de rendimiento (2.3 g). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 4.44 (quint., *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.58 (dt, *J* = 13.7, 5.1 Hz, 2H), 3.27 (dt, *J* = 13.7, 5.8 Hz, 2H), 2.02 (c, *J* = 5.7 Hz, 4H), 1.45 (s, 9H).



1-Bencil-4-Yodopiperidine:²⁰⁹ Una mezcla de *N*-bencilbut-3-en-1-amina (0.95 g, 5.89 mmol), ácido camforsulfónico (1.369 g, 5.89 mmol), NaI (4.31 g, 28.8 mmol) y formaldehído (0.88 ul, 11.78 mmol) en agua (15 ml) se calienta a 100 °C en un tubo sellado durante 10 minutos. Después la mezcla se enfría a temperatura ambiente y se trata con una disolución acuosa 0.1 M de KOH. La mezcla se extrae con CH₂Cl₂, se seca sobre MgSO₄ y se elimina el disolvente bajo presión reducida. El compuesto fue purificado por columna cromatográfica (hexano/EtOAc/NEt₃ 10:1:0.2) y se obtuvo como un aceite incoloro en un 82% de rendimiento (1.45 g). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.37-7.20 (m, 5H), 4.36-4.23 (m, 1H), 3.48 (s, 2H), 2.69-2.65 (m, 2H), 2.30-2.10 (m, 6H).

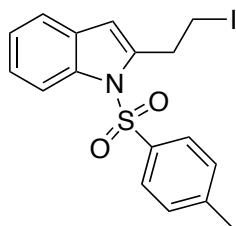


²⁰⁷ A. R. Ellwood, M. J. Porter, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 7982-7985.

²⁰⁸ E. G. Corley, K. Conrad, J. A. Murry, C. Savarin, J. Holko, G. Boice, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 5120-5123.

²⁰⁹ S. F. McCann, L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 6107-6114.

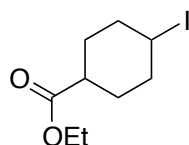
2-(2-Yodoetil)-1-tosil-1H-indol: ²¹⁰ A una mezcla de N-(2-yodofenil)-4-



metilbencenosulfonamida (1.6 g, 4.29 mmol) en DMF (50 ml) se le añade CuI (163 mg, 0.86 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (301 mg, 0.43 mmol), but-3-in-1-ol (1.95 ml, 25.7 mmol) y NEt₃ (18 ml). La reacción se agita a 70 °C en un tubo sellado durante 12 h. A continuación se enfría la mezcla a temperatura ambiente, se añade agua y se extrae la mezcla con EtOAc. La suma de los

extractos orgánicos se seca sobre MgSO₄ y se elimina el disolvente bajo presión reducida. El 2-(1-tosil-1H-indol-2-il)etanol fue purificado por columna cromatográfica (hexano/EtOAc 50:50) y se obtuvo como un sólido amarillo en un 92% de rendimiento (1.25 g). A continuación a una mezcla de 2-(1-tosil-1H-indol-2-il)etanol (1.25 g, 3.96 mmol) en Et₂O (48 ml) y CH₃CN (16 ml) se le añade imidazol (863 mg, 12.68 mmol), trifenilfosfina (3.12 g, 11.89 mmol) y I₂ (3.22 g, 12.68 mmol) a 0 °C. La reacción se agita a 0 °C durante 1 h., se deja que alcance la temperatura ambiente, y se agita durante otra hora. Transcurrido ese tiempo la mezcla se laba con una disolución acuosa 0.1 M de Na₂S₂O₃ y se extrae con EtOAc. La suma de los extractos orgánicos se seca sobre MgSO₄ y se elimina el disolvente bajo presión reducida. El compuesto fue purificado por columna cromatográfica (hexano/ EtOAc 90:10) y se obtuvo como un sólido blanco en un 94% de rendimiento (1.6 g). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.15 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.45 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.36-7.14 (m, 4H), 6.50 (s, 1H), 3.57-3.50 (m, 4H), 2.33 (s, 3H).

trans- y cis-4-Yodociclohexanocarboxilato de etilo: ²¹¹ Una disolución,



preparada en atmosfera de Ar, de imidazol (1.015 g, 14.91 mmol), trifenilfosfina (3.91 g, 14.91 mmol) y 4-hidroxiciclohexanocarboxilato de etilo (2.0 ml, 12.42 mmol) en THF (10 ml) se enfría a 2-3 °C. Después de añade gota a gota una

disolución de I₂ (3.78 g, 14.91 mmol) en THF (10 ml) manteniendo la temperatura por debajo de los 12 °C. Finalizada la adición se calienta la mezcla hasta temperatura ambiente y se agita durante 12 h. Trascurrido ese tiempo la mezcla se trata con una disolución acuosa al 10% de NaHSO₃ y se extrae con Et₂O. La suma de los extractos orgánicos se seca sobre MgSO₄ y se elimina el disolvente bajo presión reducida. La mezcla *trans/cis* (72:28) fue purificada por columna cromatográfica (hexano/ EtOAc 97:3) y se obtuvo como un aceite incoloro en un 50% de rendimiento combinado. Los datos espectroscopicos del isómero *trans* se pudieron obtener de una de las fracciones: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 4.63 (bs, 1H), 4.13 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.45-2.32 (m, 1H), 2.18-1.88 (m, 4H), 1.84-1.64 (m, 4H), 1.24 (q, *J* = 7.1 Hz, 3H); ¹³C RMN (76 MHz, CDCl₃) δ 174.8 (C), 60.4

²¹⁰ H. Adachi, K. K. Palaniappan, A. A. Ivanov, N. Bergman, Z.-G. Gao, K. A. Jacobson, *J. Med. Chem.* **2007**, 50, 1810-1827.

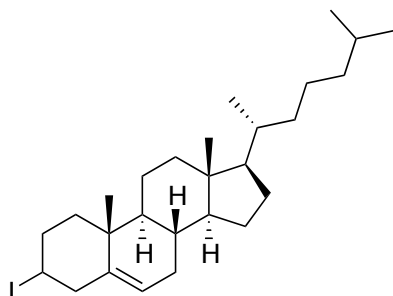
²¹¹ A. Amjad, N. Ravi, L. M. Man-Chu, Y. Lin, H. Pei, F. Christopher, *PCT Int. Appl.*, 2011053519, **2011**.

(CH₂), 41.6 (CH), 36.0 (2 × CH₂), 32.7 (CH), 26.3 (2 × CH₂), 14.3 (CH₃); MS (CI) m/z 283 (M+H). Los datos espectroscópicos del isómero cis se estrajeron de una mezcla 34:66 cis/trans: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 4.63 (bs, 1H), 4.06 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.45-2.32 (m, 1H), 2.18-1.63 (m, 7H), 1.60-1.41 (m, 1H), 1.17 (q, J = 7.1 Hz, 3H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 175.3 (C), 60.4 (CH₂), 41.6 (CH), 39.0 (2 × CH₂), 30.8 (2 × CH₂), 28.4 (CH), 14.2 (CH₃) ppm; MS (EI) m/z 283 (M+H).

2-Yodonorbornano: En un tubo sellado, a una disolución de TMSCl (2.55 ml, 20,2 mmol) en CH₃CN (3 ml) se le añade gota a gota 2-norbornanol (1.12 g, 10 mmol) y NaI (3 g, 20 mmol). La mezcla se calienta a 90 °C durante 5 h. Después, la mezcla se lava con una disolución acuosa 0.1 M de Na₂S₂O₃, la fase acuosa se extrae con EtOAc, el combinado de las fases orgánicas se seca con MgSO₄ y se elimina el disolvente bajo vacío. La mezcla exo/endo (82:18) fue purificado por columna cromatográfica (hexano) y se obtuvo como un aceite incoloro en un 54% de rendimiento (1.2 g). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 4.31-4.19 (m, 1H), 4.04-3.92 (m, 1H), 2.64-2.56 (m, 1H), 2.44-2.35 (m, 1H), 2.29-2.17 (m, 2H), 2.13-2.05 (m, 1H), 1.94-1.88 (m, 1H), 1.58-1.07 (m, 5H).



3-Yodo-colest-5-eno:²¹² Una disolución de colesterol (1.5 g, 4 mmol), PPh₃ (1 g, 4 mmol), imidazol (272 mg, 4 mmol) y I₂ (1 g, 4 mmol) en tolueno (2 ml) se agita a temperatura ambiente durante 5h. Después, la mezcla se lava con una disolución acuosa 0.1 M de Na₂S₂O₃, la fase acuosa se extrae con hexano, el combinado de las fases orgánicas se seca con MgSO₄ y se elimina el disolvente bajo vacío. El compuesto fue purificado por columna cromatográfica (hexano) y se obtuvo como un aceite incoloro en un 57% de rendimiento (1.1 g). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 5.36-5.30 (m, 1H), 4.12-3.97 (m, 1H), 3.03-2.83 (m, 1H), 2.67 (ddd, J = 13.7, 4.5, 2.1 Hz, 1H), 2.32-2.12 (m, 2H), 2.05-1.67 (m, 4H), 1.61-0.83 (m, 32H), 0.67 (s, 3H).



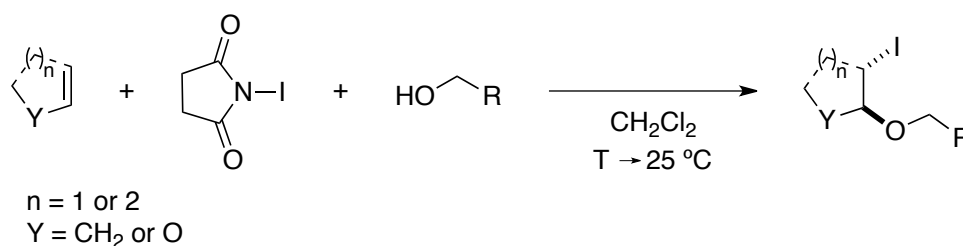
5.3.4 Síntesis del 4-yodo-2,2-dimetiltetrahidro-2H-pirano:²¹³ A una disolución de but-3-en-1-ol (2.5 ml, 29.3 mmol), propan-2-ona (2.15 ml, 29.3 mmol) y NaI (4.39 g, 29.3 mmol) en CH₃CN (50 ml) se añade a temperatura ambiente y gota a gota clorotrimetilsilano (3.7 ml, 29.3 mmol) y se agita durante 12h. Después la reacción se diluye en agua, se lava con una disolución acuosa 0.1 M de Na₂S₂O₃ y se extrae con EtOAc. La suma de los extractos orgánicos se seca sobre MgSO₄ y se elimina el disolvente bajo presión reducida. El compuesto fue purificado por columna cromatográfica (hexano/

²¹² S. Kobayashi, T. Kawamoto, S. Uehara, T. Fukuyama, I. Ryu, *Org. Lett.* **2010**, 12, 1548-1551.

²¹³ G. Sabitha, K. B. Reddy, M. Bhikshapathi, J. S. Yadav, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 2807-2810.

EtOAc 95:5) y se obtuvo como un aceite incoloro en un 23% de rendimiento (1.6 g). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4.53-4.38 (m, 1H), 3.72-3.54 (m, 2H), 2.30-2.05 (m, 4H), 1.21 (s, 3H), 1.20 (s, 3H).

5.3.5 Procedimiento general para la preparación de yodoacetales y yodoéteres precursores de las reacciones de ciclación. Se trata de una modificación del protocolo descrito en la bibliografía (Esquema 143).²¹⁴

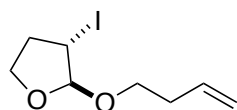


Esquema 143

Un matraz que contiene NIS (1.1 equiv.) y una barra agitadora se sella con un septum y se le realizan dos ciclos de vacío/Ar. Después se añade CH_2Cl_2 hasta obtener una disolución 1 M y se enfría la mezcla hasta la temperatura indicada en cada caso. A continuación se añade el alqueno (los equivalentes indicados) y el alcohol (1 equiv.). La mezcla se agita a la temperatura especificada durante unos minutos y posteriormente se deja que alcance la temperatura ambiente. Tras 12 h. la mezcla se vierte sobre un embudo de decantación que contiene una disolución acuosa 0.1 M de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$. La fase acuosa se extrae con CH_2Cl_2 y la combinación de las fases orgánicas se seca con MgSO_4 . La mezcla se filtra y se elimina el disolvente por destilación a presión reducida. El producto se purifica por cromatografía en columna empleando el eluyente indicado para cada caso. Los datos espectroscópicos se compararon con los descritos en la bibliografía, cuando fue necesario.

Siguiento este procedimiento se prepararon los siguientes precursores de las reacciones de ciclación.

***trans*-2-(But-3-en-1-iloxi)-3-yodotetrahidrofurano:** El producto fue obtenido

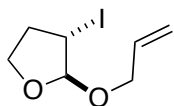


empleando 2,3-dihidrofurano (2.7 ml, 35.4 mmol) como alqueno y 3-buten-1-ol (1 ml, 11.8 mmol) como alcohol a 0 °C. El compuesto fue purificado por columna cromatográfica (hexano/EtOAc 97:3) y se obtuvo como un aceite incoloro en un 88% de rendimiento (2.8 g). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 5.86-5.69 (m, 1H), 5.35 (s, 1H), 5.13-5.00 (m, 2H), 4.19-4.06 (m, 2H), 4.02 (td, $J = 8.3, 3.7$ Hz, 1H), 3.70 (dt, $J = 9.6, 6.8$ Hz, 1H), 3.46 (dt, $J = 9.6, 6.7$ Hz, 1H), 2.68-2.54 (m, 1H), 2.30 (q, $J = 6.7, 2\text{H}$), 2.24-2.12 (m, 1H); ^{13}C RMN (76 MHz, CDCl_3) δ 135.0 (CH), 116.7 (CH_2),

²¹⁴ D. S. Middleton, N. S. Simpkins, *Synth. Commun.* **1989**, 17, 21-29.

110.6 (CH), 67.1 (CH₂), 66.8 (CH₂), 35.8 (CH₂), 34.2 (CH₂), 24.8 (CH); HRMS (EI) calcd. para C₈H₁₃IO₂ [M+Na]: 290.9858; Encontrada: 290.9837; Anal. calcd. para C₈H₁₃IO₂: C, 35.84; H, 4.89; Encontrado: C, 35.84; H, 4.87.

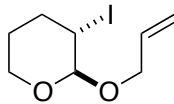
trans-2-(Aliloxi)-3-yodotetrahidrofurano:²¹⁵ El producto fue obtenido empleando



2,3-dihidrofurano (2.5 ml, 32.5 mmol, 1.25 equiv) como alqueno y prop-2-en-1-ol (1.8 ml, 26.0 mmol) como alcohol a 0 °C. El compuesto fue purificado por columna cromatográfica (hexano/EtOAc 99:1) y se obtuvo como un aceite incoloro en un

61% de rendimiento (4.0 g). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 5.88 (ddt, *J* = 16.9, 10.2, 5.7 Hz, 1H), 5.39 (s, 1H), 5.27 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 5.18 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 4.22-3.92 (m, 5H), 2.71-2.56 (m, 1H), 2.25-2.14 (m, 1H).

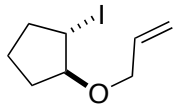
trans-2-(Aliloxi)-3-yodotetrahidro-2H-pirano:¹⁸² El producto fue obtenido



empleando tetrahidro-2H-pirano (1.6 ml, 21.5 mmol, 1.25 equiv) como alqueno y prop-2-en-1-ol (1.2 ml, 17.2 mmol) como alcohol a 0 °C. El compuesto fue purificado por columna cromatográfica

(hexano/EtOAc 95:5) y se obtuvo como un aceite incoloro en un 62% de rendimiento (2.9 g). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 5.94 (ddt, *J* = 16.6, 10.9, 5.6 Hz, 1H), 5.33 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 5.21 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 4.68 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.26 (dd, *J* = 12.8, 4.9, 1H), 4.16-3.92 (m, 3H), 3.64-3.53 (m, 1H), 2.45-2.32 (m, 1H), 2.09-1.95 (m, 1H), 1.85-1.71 (m, 1H), 1.65-1.50 (m, 1H).

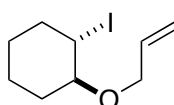
trans-1-(Aliloxi)-2-yodociclopentano:²¹⁶ El producto fue obtenido empleando



ciclopenteno (1.2 ml, 13.8 mmol, 0.8 equiv) como alqueno y prop-2-en-1-ol (1.9 ml, 17.3 mmol) como alcohol a -78 °C. El compuesto fue purificado por columna cromatográfica

(hexano/CH₂Cl₂ 99:1) y se obtuvo como un aceite incoloro en un 11% de rendimiento (378 mg).²¹⁷ ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 5.89 (ddt, *J* = 17.2, 10.3, 5.6 Hz, 1H), 5.28 (dq, *J* = 17.2, 1.7 Hz, 1H), 5.18 (dq, *J* = 10.4, 1.4 Hz, 1H), 4.29-4.19 (m, 2H), 4.10-3.94 (m, 2H), 2.35-1.98 (m, 3H), 1.88-1.76 (m, 2H), 1.72-1.60 (m, 1H).

trans-1-(Aliloxi)-2-yodociclohexano:²¹⁸ El producto fue obtenido empleando



ciclohexeno (1.5 ml, 15.1 mmol, 0.8 equiv) como alqueno y prop-2-en-1-ol (2.0 ml, 18.9 mmol) como alcohol a 0 °C. El compuesto fue purificado por columna cromatográfica (hexano/EtOAc 99:1) y se obtuvo como un aceite incoloro en un 18% de rendimiento (733

mg).²¹⁷ ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 5.97 (ddt, *J* = 17.2, 10.3, 5.6 Hz, 1H), 5.31

²¹⁵ A. Vaupel, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 5743-5753.

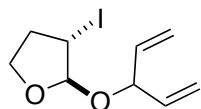
²¹⁶ V. B. Phapale, *Tesis doctoral*, Universidad Autónoma de Madrid, **2009**.

²¹⁷ El bajo rendimiento es debido a problemas en el proceso de purificación. Así, solo las fracciones que contenían el producto puro fueron recogidas.

²¹⁸ G. M. Talybov, V. Z. Mekhtieva, S. F. Karaev, *Russian J. Org. Chem.* **2001**, 37, 600.

(d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 5.17 (d, $J = 10.4$, 1H), 4.18-4.00 (m, 3H), 3.44-3.33 (m, 1H), 2.46-2.34 (m, 1H), 2.19-2.08 (m, 1H), 2.05-1.88 (m, 1H), 1.86-1.75 (m, 1H), 1.60-1.48 (m, 1H), 1.41-1.22 (m, 3H).

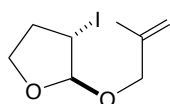
***trans*-3-Yodo-2-(penta-1,4-dien-3-iloxi)tetrahidrofurano:** El producto fue



obtenido empleando 2,3-dihidrofurano (2.7 ml, 35.5 mmol) como alqueno y penta-1,4-dien-3-ol (1.1 ml, 11.8 mmol) como alcohol a 0 °C. El compuesto fue purificado por columna cromatográfica

(hexane/EtOAc 98:2) y se obtuvo como un aceite incoloro en un 67% de rendimiento (2.2 g). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 5.88-5.64 (m, 2H), 5.44 (s, 1H), 5.32-5.12 (m, 4H), 4.55 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 4.21-4.00 (m, 3H), 2.72-2.60 (m, 1H), 2.26-2.17 (m, 1H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 137.6 (CH), 136.4 (CH), 118.4 (CH_2), 115.9 (CH_2), 107.9 (CH), 78.0 (CH), 67.1 (CH_2), 35.8 (CH_2), 25.1 (CH); HRMS (EI) calcd. para $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{IO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]$: 281.0038; Encontrado: 281.0045; Anal. calcd. para $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{IO}_2$: C, 38.59; H, 4.68; Encontrada: C, 38.51; H, 4.66.

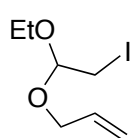
***trans*-3-Yodo-2-[(2-metilalil)oxi]tetrahidrofurano:**²¹⁶ El producto fue obtenido



empleando 2,3-dihidrofurano (3.2 ml, 41.7 mmol, 3 equiv) como alqueno y 2-metilprop-2-en-1-ol (1.2 ml, 13.9 mmol) como alcohol a 0 °C. El compuesto fue purificado por columna cromatográfica

(hexane/EtOAc 99:1) y se obtuvo como un aceite incoloro en un 62% de rendimiento (2.3 g). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 5.37 (s, 1H), 4.98-4.93 (m, 1H), 4.91-4.87 (m, 1H), 4.23-4.18 (m, 1H), 4.17-3.99 (m, 3H), 3.93-3.86 (m, 1H), 2.71-2.58 (m, 1H), 2.26-2.15 (m, 1H), 1.73 (s, 3H).

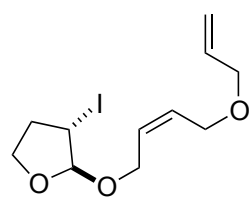
3-(1-Etoxi-2-yodoetoxi)prop-1-eno:²¹⁵ El producto fue obtenido empleando



etoxieteno (2.1 ml, 21.5 mmol, 1.25 equiv mmol) como alqueno y prop-2-en-1-ol (1.2 ml, 17.2 mmol) como alcohol a 0 °C. El compuesto fue purificado por columna cromatográfica (hexane/EtOAc 96:4) y se obtuvo como un aceite incoloro en un 91% de rendimiento

(4 g). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 5.93 (ddt, $J = 17.2$, 10.3, 5.7 Hz, 1H), 5.32 (dq, $J = 17.2$, 1.7 Hz, 1H), 5.20 (dq, $J = 10.4$, 1.4 Hz, 1H), 4.67 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.20-4.00 (m, 2H), 3.75-3.51 (m, 2H), 3.24 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 1.24 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

***trans*-{*cis*-2-[(4-(Aliloxi)but-2-en-1-il)oxi]}-3-yodotetrahidrofurano:** El producto



fue obtenido empleando 2,3-dihidrofurano (0.3 ml, 4.04 mmol, 1.2 equiv) como alqueno y *cis*-4-(aliloxi)but-2-en-1-ol²¹⁹ (431 mg, 3.36 mmol) como alcohol a 0 °C. El compuesto fue purificado por columna cromatográfica (hexane/EtOAc 90:10) y se obtuvo como un aceite incoloro en un 79% de

¹⁸¹ A. Vaupel, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 5743-5753.

¹⁸² V. B. Phapale, *Ph. D. Tesis*, Universidad Autónoma de Madrid, **2009**.

²¹⁹ E. C. Hansen, D. Lee, *Org. Lett.* **2004**, 6, 2035-2038.

rendimiento (860 mg). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 5.99-5.83 (m, 1H), 5.80-5.61 (m, 2H), 5.36 (s, 1H), 5.28 (ddd, $J = 17.2, 3.3, 1.6$ Hz, 1H), 5.19 (ddd, $J = 10.3, 2.7, 1.3$ Hz, 1H), 4.23-3.96 (m, 9H), 2.69-2.54 (m, 1H), 2.24-2.14 (m, 1H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 134.8 (CH), 130.1 (CH), 128.6 (CH), 117.3 (CH_2), 110.0 (CH), 71.4 (CH_2), 67.2 (CH_2), 65.8 (CH_2), 62.9 (CH_2), 35.8 (CH_2), 24.6 (CH); HRMS (EI) calcd. para $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{IO}_3$ [M+H]: 325.0301; Encontrada: 325.0310.

5.5 Reacciones de acoplamiento cruzado entre yoduros de arilo y haluros de alquilzinc catalizadas por Ni.

5.5.1 Procedimiento general.

En un matraz seco se introduce, al aire, $\text{Ni}(\text{py})_4\text{Cl}_2$ (3% mmol), bpy (3% mmol), el yoduro de arilo (100 mg, 1 equiv.) y una barra agitadora.²²⁰ El matraz se sella con un septum, se le realiza un ciclo vacío/Ar y se añaden 2 ml de THF seco. La mezcla se agita durante 5 minutos a temperatura ambiente y se añade gota a gota el bromuro de alquilzinc (2 equiv.). Se deja agitando la mezcla a temperatura ambiente durante el tiempo correspondiente (evaluado por cromatografía en placa fina). Transcurrido ese tiempo la mezcla de reacción es transferida a un embudo de decantación que contiene aproximadamente 20 ml de agua.²²¹ La fase acuosa se extrae con Et_2O y la suma de los extractos orgánicos se seca con Na_2SO_4 . Se filtra la disolución y se elimina el disolvente hasta sequedad por destilación a presión reducida. El producto se purifica por cromatografía en columna empleando el eluyente indicado para cada caso.

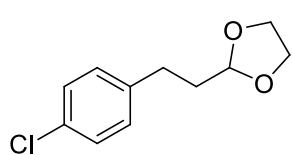
5.5.2 Caracterización de los productos.

2-(4-Metoxifenetil)-1,3-dioxolano (1a): El producto fue obtenido empleando 1-yodo-4-metoxibenceno como yoduro de partida y la reacción fue tratada a las 3.5 horas. El compuesto fue purificado por columna cromatográfica (hexano/ EtOAc 90:10) y se obtuvo como un aceite incoloro en un 80% de rendimiento (71 mg). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.16-7.08 (m, 2H), 6.86-6.79 (m, 2H), 4.88 (t, $J = 4.7$ Hz, 1H), 4.03-3.84 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 2.70 (dd, $J = 8.1, 4.7$ Hz, 2H), 1.95 (ddd, $J = 8.2, 5.6, 4.7$ Hz, 2H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 158.16 (C), 133.94 (C), 129.56 (2 \times CH), 114.13 (2 \times CH), 104.18 (CH), 65.23 (2 \times CH_2), 55.53 (CH_3), 36.07 (CH_2), 29.58 (CH_2); HRMS (EI) calcd. para $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_3$: 208.1099; Encontrada: 208.1109.

²²⁰ En los experimentos con inhibidores radicálicos se añade también 1 equivalente de BHT o TEMPO.

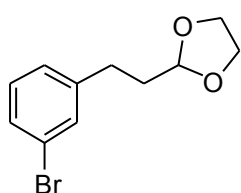
²²¹ Para los compuestos **3d**, **3e** y **3f** en lugar de agua se empleó una disolución acuosa a pH = 1.

2-(4-Clorofenetil)-1,3-dioxolano (1b): El producto fue obtenido empleando 1-



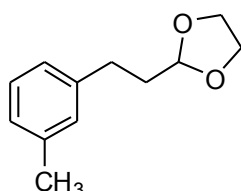
cloro-4-yodobenceno como yoduro de partida y la reacción fue tratada a las 2.5 horas. El compuesto fue purificado por columna cromatográfica (hexano/EtOAc 95:5) y se obtuvo como un aceite incoloro en un 75% de rendimiento (67 mg). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.27-7.22 (m, 2H), 7.16-7.11 (m, 2H), 7.88 (t, $J = 4.7$ Hz, 1H), 4.04-3.82 (m, 4H), 2.76-2.68 (m, 2H), 2.00-1.92 (m, 2H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 140.1 (C), 131.6 (C), 129.8 (2 \times CH), 128.5 (2 \times CH), 103.6 (CH), 65.0 (2 \times CH_2), 35.4 (CH_2), 29.5 (CH_2); HRMS (EI) calcd. para $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{ClO}_2$: 212.0604; Encontrada: 212.0613.

2-(3-Bromofenetil)-1,3-dioxolano (1c): El producto fue obtenido empleando 1-



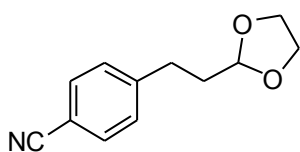
bromo-4-yodobenceno como yoduro de partida y la reacción fue tratada a las 2 horas. El compuesto fue purificado por columna cromatográfica (hexano/EtOAc 97:3) y se obtuvo como un aceite incoloro en un 75% de rendimiento (68 mg). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.38-7.35 (m, 1H), 7.34-7.29 (m, 1H), 7.18-7.10 (m, 2H), 4.89 (t, $J = 4.6$ Hz, 1H), 4.05-3.82 (m, 4H), 2.77-2.67 (m, 2H), 2.01-1.91 (m, 2H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 144.0 (C), 131.5 (CH), 129.94 (CH), 129.0 (CH), 127.1 (CH), 122.4 (C), 103.6 (CH), 65.0 (2 \times CH_2), 35.2 (CH_2), 29.7 (CH_2); HRMS (EI) calcd. para $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{BrO}_2$: 278.9991; Encontrada: 278.9986.

2-(3-Metilfenetil)-1,3-dioxolano (1d): El producto fue obtenido empleando 1-



yodo-3-metilbenceno como yoduro de partida y la reacción fue tratada a las 6 horas. El compuesto fue purificado por columna cromatográfica (hexano/EtOAc 97:3) y se obtuvo como un aceite incoloro en un 60% de rendimiento (53 mg). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.17 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.06-6.97 (m, 3H), 4.90 (t, $J = 4.7$ Hz, 1H), 4.06-3.81 (m, 4H), 2.76-2.67 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.02-1.93 (m, 2H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 141.5 (C), 133.9 (C), 129.2 (CH), 128.3 (CH), 126.6 (CH), 125.4 (CH), 103.9 (CH), 65.0 (2 \times CH_2), 35.5 (CH_2), 30.1 (CH_2), 21.4 (CH_3); HRMS (EI) calcd. para $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_2$: 215.1042; Encontrada: 215.1039; Anal. calcd. para $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_2$: C, 74.97; H, 8.39; Encontrado: C, 75.27; H, 8.49.

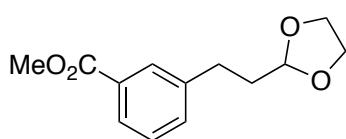
4-[2-(1,3-Dioxolan-2-il)etil]benzonitrilo (1e): El producto fue obtenido



empleando 4-yodobenzonitrilo como yoduro de partida y la reacción fue tratada a las 3 horas. El compuesto fue purificado por columna cromatográfica (CH_2Cl_2) y se obtuvo como un sólido blanco en un 83% de rendimiento (74 mg, p.f.: 67-64 $^\circ\text{C}$). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.60-7.54 (m, 2H), 7.34-7.28 (m, 2H), 4.89 (t, $J = 4.5$ Hz, 1H), 4.04-3.83 (m, 4H), 2.87-2.77 (m, 2H), 2.03-1.94 (m, 2H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 147.4 (C), 132.3 (2 \times CH), 129.2 (2 \times CH),

119.0 (C), 109.9 (C), 103.4.4 (CH), 65.1 (2 × CH₂), 34.8 (CH₂), 30.14 (CH₂); HRMS (EI) calcd. para C₁₂H₁₃NO₂: 203.0946; Encontrada: 204.1016.

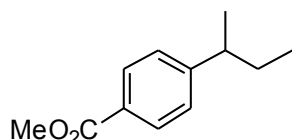
4-[2-1,3-dioxolan-2-il]etil]benzoato de metilo (1f): El producto fue obtenido



empleando 3-yodobenzoato de metilo como yoduro de partida y la reacción fue tratada a las 12 horas. El compuesto fue purificado por columna cromatográfica (hexano/Et₂O, 90:10) y se obtuvo como un aceite

incoloro en un 75% de rendimiento (67 mg). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.92-7.82 (m, 2H), 7.42-7.30 (m, 2H), 4.89 (t, *J* = 4.6 Hz, 1H), 4.02-3.82 (m, 7H), 2.84 (dd, *J* = 8.2, 4.7 Hz, 2H), 2.04 (ddd, *J* = 8.3, 5.7, 4.8 Hz, 2H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 167.56 (C), 142.33 (C), 133.41 (CH), 130.66 (C), 129.86 (CH), 128.79 (CH), 127.60 (CH), 104.02 (CH), 65.35 (2 × CH₂), 52.40 (CH₃), 35.71 (CH₂), 30.24 (CH₂); HRMS (EI) calcd. para C₁₃H₁₆O₄: 236.1049; Encontrada: 236.1039.

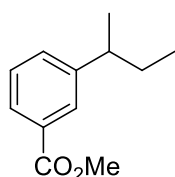
4-Butilbenzoato de metilo (3a): El producto fue obtenido empleando 4-



yodobenzoato de metilo como yoduro de partida y la reacción fue tratada a las 2 horas. El compuesto fue purificado por columna cromatográfica (hexano/EtOAc 95:5) y se obtuvo como un aceite amarillo en un 60% de

rendimiento (44 mg). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.98-7.93 (m, 2H), 7.27-7.22 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.72-2.60 (m, 1H), 1.61 (quint, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.25 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.82 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 167.2 (C), 153.2 (C), 129.7 (2 × CH), 127.8 (C), 127.1 (2 × CH), 51.9 (CH₃), 41.8 (CH), 30.9 (CH₂), 21.6 (CH₃), 12.1 (CH₃); HRMS (EI) calcd. para C₁₂H₁₆O₂: 192.1150; Encontrada: 192.1150.

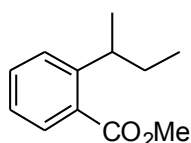
3-Butilbenzoato de metilo (3b): El producto fue obtenido empleando 3-



yodobenzoato de metilo como yoduro de partida y la reacción fue tratada a las 2 horas. El compuesto fue purificado por columna cromatográfica (hexano/EtOAc 95:5) y se obtuvo como un aceite

amarillo en un 56% de rendimiento (41 mg). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.88-7.83 (m, 2H), 7.40-7.32 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.72-2.60 (m, 1H), 1.62 (quint, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.26 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.82 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 167.4 (C), 148.0 (C), 131.8 (CH), 130.1 (C), 128.3 (CH), 128.2 (CH), 127.1 (CH), 52.0 (CH₃), 41.6 (CH), 31.0 (CH₂), 21.7 (CH₃), 12.1 (CH₃); HRMS (EI) calcd. para C₁₂H₁₆O₂: 192.1150; Encontrada: 192.1155.

2-Butilbenzoato de metilo (3c): El producto fue obtenido empleando 2-

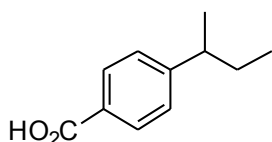


yodobenzoato de metilo como yoduro de partida y la reacción fue tratada a las 2 horas. El compuesto fue purificado por columna cromatográfica (hexano/EtOAc 95:5) y se obtuvo como un aceite

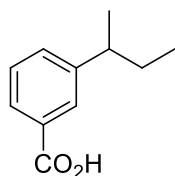
amarillo en un 43% de rendimiento (32 mg). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.73-7.68 (m, 1H), 7.49-7.41 (m, 1H), 7.38-7.33 (m, 1H), 7.25-7.17 (m,

1H), 3.89 (s, 3H), 3.52-3.38 (m, 1H), 1.74-1.50 (m, 2H), 1.24 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.83 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 169.0 (C), 148.5 (C), 131.6 (CH), 130.6 (C), 129.6 (CH), 126.6 (CH), 125.3 (CH), 51.9 (CH_3), 36.4 (CH), 31.0 (CH_2), 21.7 (CH_3), 12.2 (CH_3); HRMS (EI) calcd. para $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_2$: 192.1150; Encontrada: 192.1159.

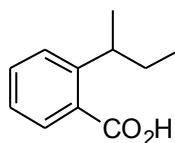
Ácido 4-butilbenzoico (3d): El producto fue obtenido empleando ácido 4-yodobenzoico como yoduro de partida y la reacción fue tratada a las 1.5 horas. El compuesto fue purificado por columna cromatográfica (hexano/EtOAc 95:5) y se obtuvo como un sólido blanco en un 56% de rendimiento (40 mg; p.f.: 94-92 °C). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.07-8.00 (m, 2H), 7.31-7.26 (m, 2H), 2.72-2.62 (m, 1H), 1.63 (quint, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.26 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.83 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 170.8 (C), 154.2 (C), 130.3 (2 \times CH), 127.3 (2 \times CH), 126.8 (C), 41.9 (CH), 30.9 (CH_2), 21.5 (CH_3), 12.1 (CH_3); HRMS (EI) calcd. para $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_2$: 178.0994; Encontrada: 178.0999.



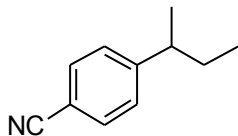
Ácido 3-butilbenzoico (3e): El producto fue obtenido empleando ácido 3-yodobenzoico como yoduro de partida y la reacción fue tratada a las 1.5 horas. El compuesto fue purificado por columna cromatográfica (hexano/EtOAc 95:5) y se obtuvo como un sólido blanco en un 50% de rendimiento (36 mg; p.f.: 117-115 °C). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.91-7.84 (m, 2H), 7.40-7.28 (m, 2H), 2.69-2.53 (m, 1H), 1.56 (quint, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.20 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.76 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3 , DEPT-135, DEPT-90) δ 172.4 (C), 148.2 (C), 132.7 (CH), 129.3 (C), 128.8 (CH), 128.4 (CH), 127.8 (CH), 41.5 (CH), 31.0 (CH_2), 21.7 (CH_3), 12.1 (CH_3); HRMS (EI) calcd. para $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_2$: 178.0994; Encontrada: 178.1002.



Ácido 2-butilbenzoico (3f): El producto fue obtenido empleando ácido 2-yodobenzoico como yoduro de partida y la reacción fue tratada a las 1.5 horas. El compuesto fue purificado por columna cromatográfica (hexano/EtOAc 95:5) y se obtuvo como un sólido blanco en un 89% de rendimiento (64 mg; p.f.: aprox. 25 °C). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 10.84 (bs, 1H), 7.94 (dd, $J = 7.8, 1.3$ Hz, 1H), 7.56-7.47 (m, 1H), 7.41 (dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.30-7.20 (m, 1H), 3.80-3.64 (m, 1H), 1.79-1.53 (m, 2H), 1.28 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.87 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3 , DEPT-135, DEPT-90) δ 174.2 (C), 149.9 (C), 132.6 (CH), 130.8 (CH), 129.1 (C), 126.9 (CH), 125.5 (CH), 36.1 (CH), 31.1 (CH_2), 21.8 (CH_3), 12.2 (CH_3); HRMS (EI) calcd. para $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_2$: 178.0994; Encontrada: 178.1000; Anal. calcd. para $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_2$: C, 74.13; H, 7.92; Encontrado: C, 74.43; H, 8.01.



4-Butilbenzonitrilo (3g): El producto fue obtenido empleando 4-yodobenzonitrilo como yoduro de partida y la reacción fue tratada a las 3 horas.



El compuesto fue purificado por columna cromatográfica (hexano/EtOAc 95:5) y se obtuvo como un aceite amarillo en un 65% de rendimiento (57 mg). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.61-7.54 (m, 2H), 7.30-7.25 (m, 2H), 2.73-2.59 (m, 1H), 1.67-1.51 (m, 2H), 1.24 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.81 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 153.62 (C), 132.47 (2 \times CH), 128.22 (2 \times CH), 119.47 (C), 109.97 (C), 42.22 (CH), 31.11 (CH_2), 21.70 (CH_3), 12.34 (CH_3); HRMS (EI) calcd. para $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}$: 159.1048; Encontrada: 159.1047; Anal. calcd. para $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}$: C, 82.97; H, 8.23; N, 8.80; Encontrado: C, 83.21; H, 8.38; N, 8.86.

5.6 Reacciones de acoplamiento cruzado entre haluros de alquilo y haluros de alquilmagnesio catalizadas por Ni.

5.6.1 Reacciones de acoplamiento empleando yoduros alquílicos como electrófilos y reacciones en cascada de ciclación-acoplamiento empleando 6-yodoalquenos como electrófilos

5.6.1.1 Procedimientos generales.

Procedimiento A para las reacciones de acoplamiento cruzado entre yoduros de alquilo y bromuro de [2-(1,3-dioxan-2-yl)etil]magnesio en THF.

En un vial, al aire, se añade $\text{Ni}(\text{acac})_2$ (5.2 mg, 0.020 mmol), el correspondiente yoduro (0.406 mmol) y una barra agitadora. El vial se sella con un septum y se le realizan 3 ciclos de vacío/Ar. A continuación se añaden THF seco (2 ml) y TMEDA (6 μl , 0.041 mmol). La mezcla resultante se agita a 25 $^\circ\text{C}$ hasta que se observa una disolución azul claro. Después, se añade lentamente (flujo de 0.2 equiv./h.) mediante una bomba de jeringuilla y a 25 $^\circ\text{C}$ 1.6 ml de una disolución 0.5 M de bromuro de [2-(1,3-dioxan-2-yl)etil]magnesio en THF (0.812 mmol). Durante la adición se puede observar que la disolución se vuelve rosa. Una vez finalizada la adición del reactivo de Grignard la mezcla se trata con una disolución acuosa de NH_4Cl y se extrae con acetato de etilo. La mezcla de los extractos orgánicos se seca con MgSO_4 , se filtra y se elimina el disolvente por destilación a presión reducida. El producto se purifica por cromatografía en columna empleando el eluyente indicado para cada caso.

En las reacciones con TEMPO este fue añadido inicialmente junto con la sal de Ni y el yoduro y en uno de los casos se duplicó el número de equivalentes de reactivo de Grignard empleados.

Procedimiento B para las reacciones de acoplamiento entre yoduros de alquilo y haluros de alquenil-, aril- o alquilmagnesio en THF.

En un vial, al aire, se añade $\text{Ni}(\text{acac})_2$ (5.2 mg, 0.020 mmol), el correspondiente yoduro (0.406 mmol) y una barra agitadora. El vial se sella con un septum y se le realizan 3 ciclos de vacío/Ar. A continuación se añaden THF seco (2 ml) y TMEDA (6 μl , 0.041 mmol). La mezcla resultante se agita a 25 °C hasta que se observa una disolución azul claro. Después, se añade lentamente (flujo de 12.5 equiv./h.) mediante una bomba de jeringuilla y a 0 °C una disolución del correspondiente reactivo de Grignard en THF (0.610 mmol). Durante la adición se puede observar que la disolución se vuelve rosa. Una vez finalizada la adición del reactivo de Grignard la mezcla se trata con una disolución acuosa de NH_4Cl y se extrae con acetato de etilo. La mezcla de los extractos orgánicos se seca con MgSO_4 , se filtra y se elimina el disolvente por destilación a presión reducida. El producto se purifica por cromatografía en columna empleando el eluyente indicado para cada caso.

Procedimiento C para las reacciones de acoplamiento entre yoduros de alquilo y reactivos de Grignard empleando benceno como disolvente.

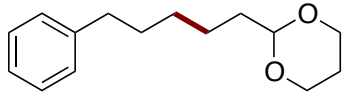
Las disoluciones en benceno de los reactivos de Grignard se prepararon eliminando bajo vacío el THF de las disoluciones comerciales y añadiendo bajo Ar el volumen correspondiente de benceno. La disolución resultante fue valorada empleando una disolución de concentración conocida de I_2 en THF.²²²

En un vial, al aire, se añade $\text{Ni}(\text{acac})_2$ (5.2 mg, 0.020 mmol), el correspondiente yoduro (0.406 mmol) y una barra agitadora. El vial se sella con un septum y se le realizan 3 ciclos de vacío/Ar. A continuación se añaden benceno seco (2 ml) y TMEDA (0.1 ml, 0.65 mmol). La mezcla resultante se agita a 25 °C hasta que se observa una disolución azul claro. Después, se añade lentamente (flujo indicado en cada caso) mediante una bomba de jeringuilla y a la temperatura indicada una disolución del correspondiente reactivo de Grignard en benceno. Durante la adición se puede observar que la disolución se vuelve rosa. Una vez finalizada la adición del reactivo de Grignard la mezcla se trata con una disolución acuosa de NH_4Cl y se extrae con acetato de etilo. La mezcla de los extractos orgánicos se seca con MgSO_4 , se filtra y se elimina el disolvente por destilación a presión reducida. El producto se purifica por cromatografía en columna empleando el eluyente indicado para cada caso.

²²² A. Krasovskiy, P. Knochel, *Synthesis* **2006**, 5, 890-891.

5.6.1.2 Caracterización de los productos.

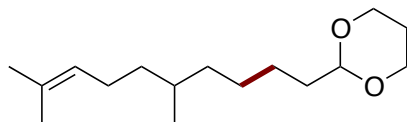
2-(5-Fenilpentil)-1,3-dioxano (5a): El producto fue obtenido siguiendo el procedimiento A empleando (3-yodopropil)benceno como yoduro de partida. El compuesto fue purificado por columna cromatográfica (hexano/EtOAc 95:5) y se



obtuvo como un aceite incoloro en un 80% de rendimiento (76 mg). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.31-7.24 (m, 2H), 7.21-7.13 (m, 3H), 4.50 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.14-4.06 (m, 2H), 3.81-3.70 (m, 2H), 2.60 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.15-2.00 (m, 1H), 1.71-1.54 (m, 4H), 1.47-1.30 (m, 5H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 142.9 (C), 128.5 (2 \times CH), 128.4 (2 \times CH), 125.7 (CH), 102.5 (CH), 67.0 (2 \times CH_2), 35.9 (CH_2), 35.3 (CH_2), 31.5 (CH_2), 29.3 (CH_2), 26.0 (CH_2), 23.9 (CH_2); HRMS (EI) calcd. para $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{O}_2$ [M-H]: 233.1542; Encontrado: 233.1545; Anal. calcd. para $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_2$: C, 76.88; H, 9.46; Encontrado: C, 76.79; H, 9.39.

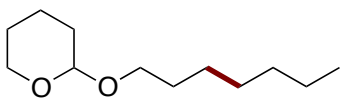
El producto también fue obtenido usando el procedimiento descrito en las reacciones catalizadas por Fe en un 70% de rendimiento.

2-(5,9-Dimetildec-8-en-1-il)-1,3-dioxano (5b): El producto fue obtenido siguiendo el procedimiento A empleando 8-yodo-2,6-dimetiloct-2-eno como yoduro de partida. El compuesto fue purificado por columna cromatográfica (hexano/EtOAc 95:5) y se obtuvo como un aceite incoloro en un



51% de rendimiento (53 mg). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 5.13-5.05 (m, 1H), 4.50 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.14-4.06 (m, 2H), 3.81-3.70 (m, 2H), 2.16-1.88 (m, 3H), 1.68 (d, $J = 1.0$ Hz, 3H), 1.62-1.55 (m, 2H), 1.60 (s, 3H), 1.42-1.24 (m, 8H), 1.18-1.06 (m, 2H), 0.85 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (76 MHz, CDCl_3) δ 131.1 (C), 125.2 (CH), 102.6 (CH), 67.1 (2 \times CH_2), 37.3 (CH_2), 37.0 (CH_2), 35.5 (CH_2), 32.5 (CH), 27.0 (CH_2), 26.0 (CH_2), 25.9 (CH_3), 25.7 (CH_2), 24.5 (CH_2), 19.7 (CH_3), 17.8 (CH_3); HRMS (EI) calcd. para $\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{O}_2$: 254.2246; Encontrado: 254.2222.

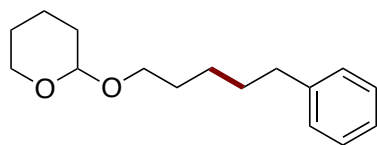
2-(Heptiloxi)tetrahydro-2H-pirano (6a): El producto fue obtenido siguiendo el procedimiento B empleando 2-(3-yodopropoxi)tetrahydro-2H-pirano como yoduro de partida y una disolución 1M de cloruro de



butilmagnesio como reactivo de Grignard (1.5 equiv.) El compuesto fue purificado por columna cromatográfica (hexano/EtOAc 95:5) y se obtuvo como un aceite incoloro en un 60% de rendimiento (49 mg). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4.57 (dd, $J = 4.5, 2.8$ Hz, 1H), 3.92-3.80 (m, 1H), 3.72 (dt, $J = 9.7, 6.9$ Hz, 1H), 3.54-3.43 (m, 1H), 3.38 (dt, $J = 9.7, 6.7$ Hz, 1H), 1.89-1.67 (m, 2H), 1.63-1.47 (m, 6H), 1.42-1.19 (m, 8H), 0.88 (t, $J = 6.9, 3\text{H}$); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 99.0 (CH), 67.8 (2 \times CH_2), 62.5 (CH_2), 32.0 (CH_2), 31.0 (CH_2), 29.9 (CH_2), 29.3 (CH_2), 26.4 (CH_2), 25.7 (CH_2), 22.8 (CH_2), 19.9 (CH_2), 14.2 (CH_3); HRMS (EI) calcd. para

$C_{12}H_{23}O_2$ [M-H]: 199.1698; Encontrado: 199.1694; Anal. calcd. para $C_{12}H_{24}O_2$: C, 71.95; H, 12.08; Encontrado C, 71.94; H, 11.69.

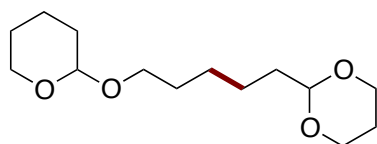
2-[(5-Fenilpentil)oxi]tetrahydro-2H-pirano (6b): El producto fue obtenido



siguiendo el procedimiento B empleando 2-(3-yodopropoxi)tetrahydro-2H-pirano como yoduro de partida y una disolución 1M de cloruro de fenetilmagnesio como reactivo de Grignard (1.5

equiv.) El compuesto fue purificado por columna cromatográfica (hexano/EtOAc 95:5) y se obtuvo como un aceite incoloro en un 85% de rendimiento (86 mg). 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.32-7.24 (m, 2H), 7.21-7.14 (m, 3H), 4.57 (dd, J = 4.4, 2.7 Hz, 1H), 3.91-3.81 (m, 1H), 3.74 (dt, J = 9.6, 6.8 Hz, 1H), 3.55-3.45 (m, 1H), 3.39 (dt, J = 9.6, 6.6 Hz, 1H), 2.63 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 1.85-1.40 (m, 12H); ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 142.8 (C), 128.5 (2 \times CH), 128.4 (2 \times CH), 125.7 (CH), 99.0 (CH), 67.6 (CH_2), 62.5 (CH_2), 36.0 (CH_2), 31.5 (CH_2), 30.9 (CH_2), 29.7 (CH_2), 26.0 (CH_2), 25.6 (CH_2), 19.8 (CH_2); HRMS (EI) calcd. para $C_{16}H_{24}NaO_2$ [M+Na]: 271.1674; Encontrado: 271.1668; Anal. calcd. para $C_{16}H_{24}O_2$: C, 77.38; H, 9.74; Encontrado C, 77.25; H, 9.76.

2-[5-(Tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)pentil]-1,3-dioxano (6c): El producto fue

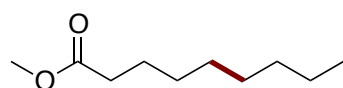


obtenido siguiendo el procedimiento A empleando 2-(3-yodopropoxi)tetrahydro-2H-pirano como yoduro de partida. El compuesto fue purificado por columna cromatográfica (hexano/EtOAc 80:20) y se obtuvo

como un aceite incoloro en un 77% de rendimiento (81 mg). 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.56 (dd, J = 4.5, 2.7 Hz, 1H), 4.51 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 4.10 (dd, J = 11.0 and 4.9 Hz, 2H), 3.91-3.81 (m, 1H), 3.80-3.67 (m, 3H), 3.54-3.44 (m, 1H), 3.38 (dt, J = 9.6 and 6.6 Hz, 1H), 2.15-1.99 (m, 1H), 1.86-1.31 (m, 15H); ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 102.5 (CH), 99.0 (CH), 67.7 (CH_2), 67.0 (2 \times CH_2), 62.5 (CH_2), 35.3 (CH_2), 30.9 (CH_2), 29.8 (CH_2), 26.3 (CH_2), 26.0 (CH_2), 25.7 (CH_2), 24.0 (CH_2), 19.8 (CH_2); HRMS (EI) calcd. para $C_{14}H_{25}O_4$ [M-H]: 257.1753; Encontrado: 257.1743; Anal. calcd. para $C_{14}H_{26}O_4$: C, 65.09; H, 10.14; Encontrado C, 64.73; H, 9.88.

El producto también fue obtenido usando el procedimiento descrito en las reacciones catalizadas por Fe en un 54% de rendimiento.

Nonanoato de metilo (7a): El producto fue obtenido siguiendo el procedimiento

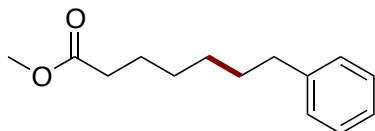


B empleando 5-yodovalerato de metilo como yoduro de partida y una disolución 1M de cloruro de butilmagnesio como reactivo de Grignard (1.5 equiv.).

El compuesto fue purificado por columna cromatográfica (hexano/EtOAc 97:3) y se obtuvo como un aceite incoloro en un 37% de rendimiento (26 mg). 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.66 (s, 3H), 2.30 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.68-1.54 (m, 2H), 1.32-1.22 (m, 10H), 0.91-0.84 (m, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 174.5 (C), 51.6

(CH₃), 34.3 (CH₂), 31.9 (CH₂), 29.4 (CH₂), 29.3 (CH₂), 29.3 (CH₂), 25.1 (CH₂), 22.8 (CH₂), 14.2 (CH₃); HRMS (EI) calcd. para C₁₀H₂₀O₂: 172.1463; Encontrado: 172.1461.

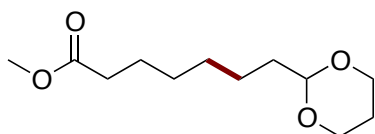
7-Fenilheptanoato de metilo (7b): El producto fue obtenido siguiendo el



procedimiento B empleando 5-yodovalerato de metilo como yoduro de partida y una disolución 1M de cloruro de fenetilmagnesio como reactivo de Grignard (1.5 equiv.) El compuesto fue purificado

por columna cromatográfica (hexano/EtOAc 95:5) y se obtuvo como un aceite incoloro en un 60% de rendimiento (54 mg). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.32-7.23 (m, 2H), 7.21-7.14 (m, 3H), 3.67 (s, 3H), 2.60 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.30 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.70-1.56 (m, 4H), 1.39-1.30 (m, 4H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 174.37 (C), 142.83 (C), 128.52 (2 × CH), 128.38 (2 × CH), 125.75 (CH), 51.58 (CH₃), 36.02 (CH₂), 34.22 (CH₂), 31.40 (CH₂), 29.14 (CH₂), 29.04 (CH₂), 25.03 (CH₂); HRMS (EI) calcd. for C₁₄H₂₀O₂: 220.1463; Encontrado: 220.1462; Anal. calcd. para C₁₄H₂₀O₂: C, 76.33; H, 9.15; Encontrado: C, 77.25; H, 9.04

7-(1,3-Dioxan-2-il)heptanoato de metilo (7c): El producto fue obtenido

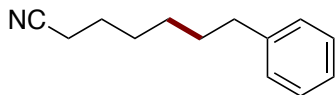


siguiendo el procedimiento A empleando 5-yodovalerato de metilo como yoduro de partida. El compuesto fue purificado por columna cromatográfica (hexano/EtOAc 90:10) y se obtuvo

como un aceite incoloro en un 70% de rendimiento (63 mg). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 4.50 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 4.13-4.05 (m, 2H), 3.80-3.69 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.29 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.14-2.00 (m, 1H), 1.64-1.55 (m, 4H), 1.40-1.25 (m, 7H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 174.4 (C), 102.5 (CH), 67.0 (2 × CH₂), 51.6 (CH₃), 35.3 (CH₂), 34.2 (CH₂), 29.2 (CH₂), 29.1 (CH₂), 26.0 (CH₂), 25.0 (CH₂), 23.9 (CH₂); HRMS (EI) calcd. para C₁₂H₂₂O₄: 230.1518; Encontrado: 230.1506; Anal. calcd. para C₁₂H₂₂O₄: C, 62.58; H, 9.63; Encontrado C, 62.99; H, 9.56.

El producto también fue obtenido usando el procedimiento descrito en las reacciones catalizadas por Fe en un 57% de rendimiento.

7-Fenilheptanonitrilo (8a): El producto fue obtenido siguiendo el procedimiento

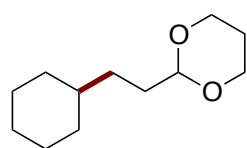


B empleando 5-yodopentanonitrilo como yoduro de partida y una disolución 1M de cloruro de fenetilmagnesio como reactivo de Grignard (1.5 equiv.)

El compuesto fue purificado por columna cromatográfica (hexano/EtOAc 95:5) y se obtuvo como un aceite incoloro en un 55% de rendimiento (42 mg). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.32-7.26 (m, 2H), 7.22-7.14 (m, 3H), 2.62 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.32 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.72-1.58 (m, 4H), 1.52-1.33 (m, 4H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 142.5 (C), 128.5 (2 × CH), 128.5 (2 × CH), 125.9 (CH), 119.9 (C), 35.9 (CH₂), 31.2 (CH₂), 28.7 (CH₂), 28.5 (CH₂), 25.5 (CH₂), 17.3 (CH₂); HRMS (EI) calcd.

para $C_{13}H_{17}N$: 187.1361 ; Encontrado: 187.1351; Anal. calcd. para $C_{13}H_{17}N$: C, 83.37; H, 9.15; N, 7.48; Encontrado C, 83.48; H, 9.21; N, 6.96.

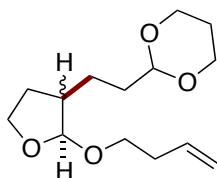
5-Fenilpentan-1-ol (8b): El producto fue obtenido siguiendo el procedimiento B empleando 3-yodopropan-1-ol como yoduro de partida y una disolución 1M de cloruro de fenetilmagnesio como reactivo de Grignard (2.5 equiv.) El compuesto fue purificado por columna cromatográfica (hexano/EtOAc 90:10) y se obtuvo como un aceite incoloro en un 78% de rendimiento y un 9% de 2-feniletanol (59 mg). Solo el 5-fenilpentan-1-ol es descrito en RMN. 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36-7.21 (m, 2H), 7.22-7.12 (m, 3H), 3.87 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H), 3.64 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.88 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 2.63 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.75-1.52 (m, 4H), 1.47-1.34 (m, 2H), 1.29-1.23 (bs, 1H); ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 142.7 (C), 138.6 (C), 129.1 (2 \times CH), 128.7 (2 \times CH), 128.5 (2 \times CH), 128.4 (2 \times CH), 126.6 (CH), 125.8 (CH), 63.8 (CH_2), 63.0 (CH_2), 39.3 (CH_2), 36.0 (CH_2), 32.8 (CH_2), 31.4 (CH_2), 25.5 (CH_2); GC-HRMS (EI) calcd. para $C_8H_{10}O$ (**8b**): 122.0732; Encontrado: 122.0736; GC-HRMS (EI) calcd. para $C_{11}H_{16}O$ (**2-feniletanol**): 164.1201; Encontrado: 164.1202.



2-(2-Ciclohexiletil)-1,3-dioxano (9a): El producto fue obtenido siguiendo el procedimiento A empleando yodociclohexano como yoduro de partida. El compuesto fue purificado por columna cromatográfica (hexano/EtOAc 95:5) y se obtuvo como un aceite incoloro en un 96% de rendimiento (77 mg). 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.47 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.15-4.05 (m, 2H), 3.82-3.68 (m, 2H), 2.17-1.94 (m, 1H), 1.75-1.55 (m, 7H), 1.34-1.11 (m, 7H), 0.95-0.77 (m, 2H); ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 103.0 (CH), 67.1 (2 \times CH_2), 37.7 (CH), 33.4 (2 \times CH_2), 32.8 (CH_2), 31.6 (CH_2), 26.8 (CH_2), 26.5 (2 \times CH_2), 26.0 (CH_2); HRMS (EI) calcd. para $C_{12}H_{22}O_2$: 198.1620; Encontrado: 198.1579; Anal. calcd. para $C_{12}H_{22}O_2$: C, 72.68; H, 11.18; Encontrado C, 72.63; H, 11.22.

El producto también fue obtenido usando el procedimiento descrito en las reacciones catalizadas por Fe en un 88% de rendimiento.

2-{2-[2-(But-3-en-1-iloxi)tetrahydrofuran-3-il]etil}-1,3-dioxano (9b): Los productos fue obtenidos siguiendo el procedimiento A empleando *trans*-2-(but-3-en-1-iloxi)-3-yodotetrahydrofurano como yoduro de partida. La mezcla fue purificada por columna cromatográfica (hexano/EtOAc 90:10) y se obtuvo como un aceite incoloro en un 78% de rendimiento combinado (81 mg).

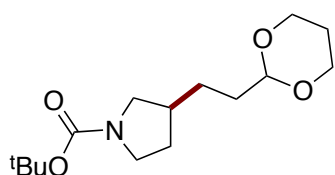


Solo el isómero mayoritario es descrito en 1H RMN. 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.80 (ddt, $J = 17.0, 10.1, 6.7$ Hz, 1H), 5.08 (dq, $J = 17.2, 1.7$ Hz, 1H), 5.02 (dq, $J = 10.2, 1.7$ Hz, 1H), 4.76 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 4.51 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H), 4.12-4.06 (m, 2H), 3.93-3.83 (m, 2H), 3.78-3.68 (m, 3H), 3.42 (dt, $J = 9.6, 6.9$ Hz, 1H), 2.31

(qt, $J = 6.8, 1.4$ Hz, 2H), 2.13-2.03 (m, 3H), 1.66-1.47 (m, 4H), 1.42-1.31 (m, 2H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3 , **mayor. + minor.**) δ 135.7 (CH minor.), 135.4 (CH mayor.), 116.4 (CH_2 mayor.), 116.2 (CH_2 minor.), 108.8 (CH mayor.), 103.7 (CH minor.), 102.5 (CH minor.), 102.1 (CH mayor.), 67.0 ($2 \times \text{CH}_2$ mayor. + $2 \times \text{CH}_2$ minor.), 66.9 (CH_2 mayor.), 66.8 (CH_2 minor.), 66.8 (CH_2 mayor.), 66.6 (CH_2 minor.), 45.4 (CH mayor.), 44.2 (CH minor.), 34.4 (CH_2 minor.), 34.3 (CH_2 mayor.), 34.2 (CH_2 minor.), 33.8 (CH_2 mayor.), 30.7 (CH_2 mayor.), 29.5 (CH_2 minor.), 27.0 (CH_2 mayor.), 26.0 (CH_2 minor.), 26.0 (CH_2 mayor.), 23.2 (CH_2 minor.); GC-HRMS (EI) calcd. para $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{O}_2$ (**mayor.**) $[M-1]$: 255.1596; Encontrado: 255.1596; GC-HRMS (EI) calcd. para $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_2$ (**minor.**): 256.1675; Encontrado: *no detectado*; Anal. calcd. para $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_2$ (**mayor. + minor.**): C, 65.60; H, 9.44; Encontrado C, 65.48; H, 9.35.

El ion molecular del isómero mayoritario no pudo ser detectado. Sin embargo, el espectro de masas muestra el mismo patrón de fragmentaciones para ambos isómeros. La relación de isómeros ha sido calculada en el espectro de ^1H RMN de la mezcla por la relación de integrales de las señales que corresponden a los hidrógenos acetálicos: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3 , **minor. + mayor.**) δ 4.87 (d, $J = 4.3$ Hz, 1 H), 4.76 (d, $J = 1.6$ Hz, 1 H).

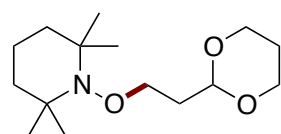
3-[2-(1,3-Dioxan-2-il)etil]pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (9c):



El producto fue obtenido siguiendo el procedimiento A empleando 3-yodopirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo como yoduro de partida. El compuesto fue purificado por columna cromatográfica (hexano/ EtOAc 90:10) y se obtuvo como un aceite incoloro en un 89% de rendimiento (104 mg). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4.51 (t, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.14-4.05 (m, 2H), 3.81-3.69 (m, 2H), 3.62-3.34 (m, 2H), 3.30-3.16 (m, 1H), 2.92-2.78 (m, 1H), 2.18-1.90 (m, 3H), 1.68-1.55 (m, 2H), 1.52-1.28 (m, 13H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 154.7 (C), 102.2 (CH), 79.0 (C), 67.0 ($2 \times \text{CH}_2$), 51.6 (CH_2), 45.7 (CH_2), 38.7 (CH), 33.9 (CH_2), 31.5 (CH_2), 28.7 ($3 \times \text{CH}_3$), 27.5 (CH_2), 25.9 (CH_2); HRMS (EI) calcd. para $\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{NNaO}_4$: 308.1838; Encontrado: 308.1846.

En los experimentos con TEMPO los productos **10** y **5a** se obtienen como mezclas. Siguiendo el procedimiento A el producto **10** pudo ser aislado para su caracterización.

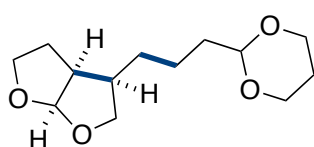
1-[2-(1,3-Dioxan-2-il)etoxi]-2,2,6,6-tetrametilpiperidina (10):



El producto fue obtenido siguiendo el procedimiento A empleando 2,2,6,6-Tetrametil-1-piperidiniloxi (TEMPO) como producto de partida. El compuesto fue purificado por columna cromatográfica (hexano/ EtOAc 98:2) y se obtuvo como un

aceite amarillo en un 29% de rendimiento (32 mg). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4.72 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.15-4.05 (m, 2H), 3.85-3.71 (m, 4H), 2.18-1.99 (m, 1H), 1.80 (dd, $J = 11.8, 6.3$ Hz, 6H), 1.57-1.25 (m, 7H), 1.14 (s, 6H), 1.09 (s, 6H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 100.1 (CH), 71.5 (CH_2), 66.9 ($2 \times \text{CH}_2$), 59.7 ($2 \times \text{C}$), 39.7 ($2 \times \text{CH}_2$), 34.6 (CH_2), 33.0 ($2 \times \text{CH}_3$), 25.9 (CH_2), 20.2 ($2 \times \text{CH}_3$), 17.2 (CH_2); HRMS (EI) calcd. para $\text{C}_{15}\text{H}_{29}\text{NO}_3$: 271.2147; Encontrado: 271.2150.

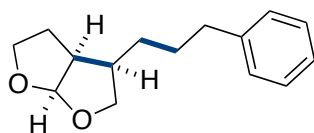
(3*R,3*aS**,6*aR**)-3-[3-(1,3-Dioxan-2-il)propil]hexahidrofuro[2,3-*b*]furano (11a):**



El producto fue obtenido siguiendo el procedimiento A empleando *trans*-2-(aliloxi)-3-yodotetrahidrofurano como yoduro de partida. El compuesto fue purificado por columna cromatográfica (hexano/EtOAc 70:30) y se

obtuvo como un aceite incoloro en un 75% de rendimiento (74 mg). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 5.71 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.52 (t, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.15-4.05 (m, 2H), 3.93 (dd, $J = 8.4, 7.3$ Hz, 1H), 3.85 (dd, $J = 7.4, 6.4$ Hz, 2H), 3.81-3.69 (m, 2H), 3.40 (dd, $J = 11.4, 8.4$ Hz, 1H), 2.79 (tt, $J = 8.4, 5.4$ Hz, 1H), 2.37-2.21 (m, 1H), 2.16-1.97 (m, 1H), 1.91-1.77 (m, 2H), 1.67-1.53 (m, 2H), 1.50-1.29 (m, 5H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 109.9 (CH), 102.2 (CH), 72.7 (CH_2), 69.3 (CH_2), 67.1 ($2 \times \text{CH}_2$), 45.5 (CH), 42.3 (CH), 35.5 (CH_2), 27.7 (CH_2), 26.0 (CH_2), 25.1 (CH_2), 23.0 (CH_2); HRMS (EI) calcd. para $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{O}_4$ [M-H]: 241.1440; Encontrado: 241.1446.

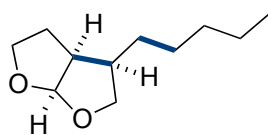
(3*R,3*aS**,6*aR**)-3-(3-Fenilpropil)hexahidrofuro[2,3-*b*]furano (11b):**



fue obtenido siguiendo el procedimiento B empleando *trans*-2-(aliloxi)-3-yodotetrahidrofurano como yoduro de partida y una disolución 1M de cloruro de fenetilmagnesio como reactivo de Grignard (1.5 equiv.)

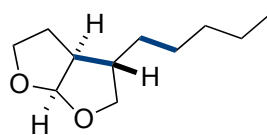
El compuesto fue purificado por columna cromatográfica (hexano/EtOAc 90:10) y se obtuvo como un aceite incoloro en un 73% (70 mg). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.32-7.23 (m, 2H), 7.22-7.13 (m, 3H), 5.71 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 3.92 (dd, $J = 8.4, 7.3$ Hz, 1H), 3.84 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.40 (dd, $J = 11.4, 8.4$ Hz, 1H), 2.84-2.70 (m, 1H), 2.63 (td, $J = 7.5, 3.2$ Hz, 2H), 2.39-2.22 (m, 1H), 1.86-1.74 (m, 2H), 1.73-1.56 (m, 2H), 1.48-1.35 (m, 2H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 142.1 (C), 128.4 ($2 \times \text{CH}$), 128.4 ($2 \times \text{CH}$), 125.9 (CH), 109.8 (CH), 72.6 (CH_2), 69.1 (CH_2), 45.4 (CH), 42.2 (CH), 36.1 (CH_2), 30.3 (CH_2), 27.2 (CH_2), 25.0 (CH_2); HRMS (EI) calcd. para $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_2$: 232.1463; Encontrado: 232.1455.

(3*R,3*aS**,6*aR**)- y (3*S**,3*aS**,6*aR**)-3-pentylhexahidrofuro[2,3-*b*]furan (11c):**



mayoritario

+



minoritario

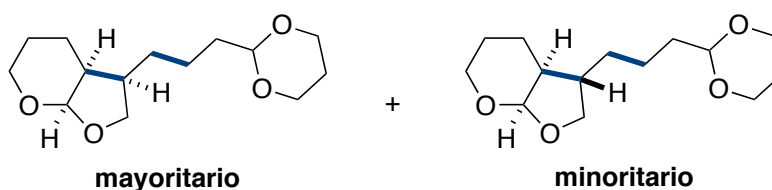
Los productos fueron obtenidos siguiendo el procedimiento B empleando *trans*-2-(aliloxi)-3-yodotetrahidrofurano como yoduro de partida y una disolución 1M de

cloruro de butilmagnesio como reactivo de Grignard (1.5 equiv.) La mezcla fue purificada por columna cromatográfica (hexano/EtOAc 93:7) y se obtuvo como un aceite incoloro en un 66% de rendimiento combinado (49 mg). Solo el isómero mayoritario es descrito en RMN. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 5.72 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 3.93 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 3.86 (dd, J = 7.6, 6.2 Hz, 2H), 3.40 (dd, J = 11.4, 8.4 Hz, 1H), 2.84-2.73 (m, 1H), 2.37-2.21 (m, 1H), 1.92-1.77 (m, 2H), 1.42-1.23 (m, 8H), 0.92-0.86 (t, J = 6.9 Hz, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3 , **mayor.**) δ 109.9 (CH), 72.9 (CH_2), 69.3 (CH_2), 45.6 (CH), 42.3 (CH), 32.3 (CH_2), 28.3 (CH_2), 27.6 (CH_2), 25.1 (CH_2), 22.7 (CH_2), 14.2 (CH_3); GC-HRMS (EI) calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{O}_2$ (**mayor.**) $[M-1]$: 183.1385; Encontrado: 183.1384; GC-HRMS (EI) calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{O}_2$ (**minor.**): 184.11463; Encontrado: *no detectado*; Anal. calcd. para $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{O}_2$: C, 71.70; H, 10.94; Encontrado C, 71.32; H, 10.62.

El ion molecular del isómero mayoritario no pudo ser detectado. Sin embargo, el espectro de masas muestra el mismo patrón de fragmentaciones para ambos isómeros. La relación de isómeros ha sido calculada en el espectro de ^1H RMN de la mezcla por la relación de integrales de las señales que corresponden a los hidrógenos acetálicos: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3 , **mayor. + minor.**) δ 5.72 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.68 (d, J = 5.5 Hz, 1H).

La misma mezcla fue obtenida usando una disolución de cloruro de sec-butilmagnesio en Et_2O como reactivo de Grignard. En este caso fue necesario emplear 0.1 ml de TMEDA (0.65 mmol).

(3*R,3*aS**,7*aR**)- y (3*S**,3*aS**,7*aR**)-3-[3-(1,3-Dioxan-2-il)propil]hexahidro-2*H*-furo[2,3-*b*]pirano (11d):**

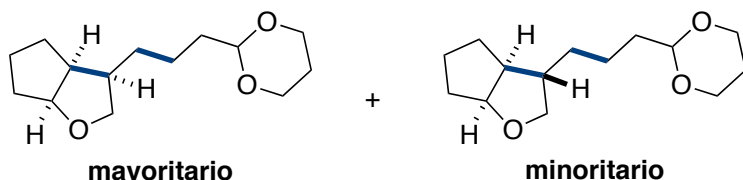


Los productos fueron obtenidos siguiendo el procedimiento A empleando *trans*-2-(aliloxi)-3-yodotetrahidro-2*H*-pirano como yoduro de partida. La mezcla fue purificada por columna cromatográfica (hexano/EtOAc 80:20) y se obtuvo como un aceite incoloro en un 91% de rendimiento combinado (96 mg). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3 , **mayor. + minor.**) δ 5.26 (d, J = 3.7 Hz, 1H mayor.), 4.98 (d, J = 3.6 Hz, 1H minor.), 4.50 (t, J = 5.1 Hz, 1H mayor. + 1H minor.), 4.27 (t, J = 8.2 Hz, 1H minor.), 4.14-4.02 (m, 2H mayor. + 2H minor.), 3.93 (t, J = 8.0 Hz, 1H mayor.), 3.89-3.82 (m, 1H minor.), 3.82-3.67 (m, 3H mayor. + 2H minor.), 3.67-3.56 (m, 2H mayor.), 3.53 (t, J = 8.2 Hz, 1H minor.), 3.40 (td, J = 11.3, 2.3 Hz, 1H minor.), 2.40-2.21 (m, 1H mayor. + 1H minor.), 2.18-1.99 (m, 1H mayor. + 1H minor.), 1.99-1.88 (m, 1H mayor. + 1H minor.), 1.84-1.76 (m, 1H minor.), 1.70-

1.49 (m, 5H mayor. + 5H minor.), 1.45-1.23 (m, 6H mayor. + 5H minor.); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3 , **mayor. + minor.**) δ 102.3 (CH minor.), 102.2 (CH mayor. + CH minor.), 102.2 (CH mayor.), 74.4 (CH_2 minor.), 70.2 (CH_2 mayor.), 67.1 ($2 \times \text{CH}_2$ mayor. + $2 \times \text{CH}_2$ minor.), 64.6 (CH_2 minor.), 61.1 (CH_2 mayor.), 44.2 (CH minor.), 41.2 (CH mayor.), 38.1 (CH minor.), 36.6 (CH mayor.), 35.65 (CH_2 minor.), 35.5 (CH_2 mayor.), 33.0 (CH_2 minor.), 27.1 (CH_2 mayor.), 26.0 (CH_2 mayor.), 23.4 (CH_2 mayor.), 23.1 (CH_2 minor.), 22.8 (CH_2 mayor.), 22.6 (CH_2 minor.), 20.9 (CH_2 minor.), 19.3 (CH_2 mayor. + CH_2 minor.); HRMS (EI) calcd. para $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_4$ (mezcla): 256.1675; Encontrado: 256.1651.

La relación de isómeros ha sido calculada en el espectro de ^1H RMN de la mezcla por la relación de integrales de las señales que corresponden a los hidrógenos acetálicos: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3 , **mayor. + minor.**) δ 5.26 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 4.98 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H).

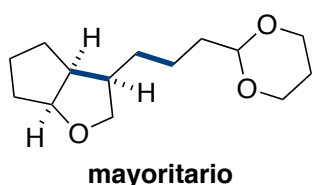
3-[3-(1,3-Dioxan-2-il)propil]hexahidro-2H-ciclopenta[b]furano (11e): Los productos fueron obtenidos siguiendo el procedimiento A empleando *trans*-1-(aliloxi)-2-



iodociclopentano como yoduro de partida. La mezcla fue purificada por columna cromatográfica (hexano/ EtOAc 80:20) y se obtuvo como un aceite incoloro en un 81% de rendimiento combinado (80 mg).

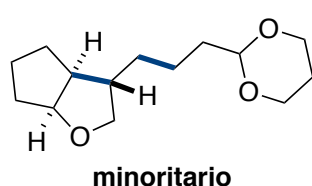
Los isómeros pudieron ser separados por columna cromatográfica y una muestra analítica de cada uno de ellos fue analizada por RMN. Mediante experimentos de tipo NOESY se pudo determinar la configuración relativa de los estereocentros y los resultados pudieron ser extendidos a los otros ejemplos.

(3*R,3*aS**,6*aS**)-3-[3-(1,3-Dioxan-2-il)propil]hexahidro-2H-**



ciclopenta[b]furano (11e mayor.): ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4.55-4.45 (m, 2H), 4.16-4.04 (m, 2H), 3.86 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 3.81-3.69 (m, 2H), 3.29 (dd, $J = 10.6, 8.1$ Hz, 1H), 2.60-2.43 (m, 1H), 2.36-2.19 (m, 1H), 2.16-1.98 (m, 1H), 1.86-1.19 (m, 13H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 102.3 (CH), 86.1 (CH), 72.5 (CH_2), 67.1 ($2 \times \text{CH}_2$), 46.6 (CH), 43.3 (CH), 35.6 (CH_2), 34.9 (CH_2), 27.9 (CH_2), 26.1 (CH_2), 26.0 (CH_2), 25.2 (CH_2), 23.4 (CH_2); HRMS (EI) calcd. para $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_3$ [$\text{M}-\text{H}$]: 239.1653; Encontrado: 239.1656.

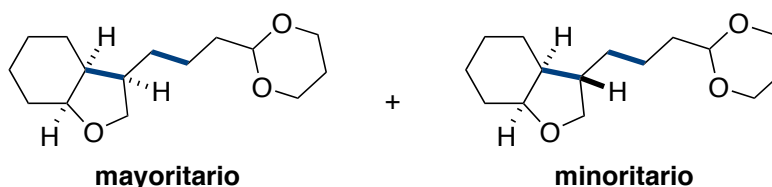
(3*S,3*aS**,6*aS**)-3-[3-(1,3-Dioxan-2-il)propil]hexahidro-2H-**



ciclopenta[b]furano (11e minor.): ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4.51 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.42-4.34 (m, 1H), 4.14-4.05 (m, 2H), 3.93 (dd, $J = 8.6, 6.5$ Hz, 1H), 3.82-3.69 (m, 2H), 3.16 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 2.23-1.97 (m, 2H),

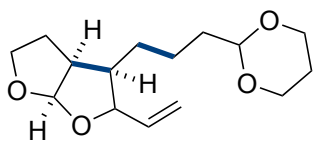
1.84-1.66 (m, 2H), 1.66-1.19 (m, 12H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 102.3 (CH), 85.2 (CH), 73.8 (CH_2), 67.0 (2x CH_2), 49.9 (CH), 48.0 (CH), 35.6 (CH_2), 34.2 (CH_2), 33.0 (CH_2), 32.7 (CH_2), 26.0 (CH_2), 24.0 (CH_2), 23.0 (CH_2); HRMS (EI) calcd. para $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_3$ [M-H]: 239.1653; Encontrado: 239.1646.

(3*R,3a*S**,7a*S**)-** y **(3*S**,3a*S**,7a*S**)-3-[3-(1,3-Dioxan-2-il)propil]octahidrobenzofurano (11f):**



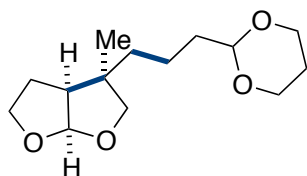
Los productos fueron obtenidos siguiendo el procedimiento A empleando *trans*-1-(aliloxy)-2-yodociclohexano como yoduro de partida. La mezcla fue purificada por columna cromatográfica (hexano/EtOAc 80:20) y se obtuvo como un aceite incoloro en un 62% de rendimiento combinado (65 mg). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3 , **mayor. + minor.**) δ 4.50 (t, J = 5.1 Hz, 1H mayor. + 1H minor.), 4.17-4.03 (m, 3H mayor. + 2H minor.), 3.97-3.84 (m, 1H mayor. + 2H minor.), 3.81-3.69 (m, 2H mayor. + 2H minor.), 3.50 (dd, J = 10.2, 7.9 Hz, 1H minor.), 3.40 (dd, J = 8.6, 5.4 Hz, 1H mayor.), 2.38-2.22 (m, 1H minor.), 2.18-1.96 (m, 1H mayor. + 1H minor.), 1.96-1.65 (m, 3H mayor.) + 3H minor.), 1.64-1.03 (m, 14H mayor. + 13H minor.). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 102.2 (CH mayor. + CH minor.), 78.3 (CH minor.), 76.4 (CH mayor.), 72.6 (CH_2 mayor.), 71.2 (CH_2 minor.), 67.0 (2 x CH_2 mayor. + 2 x CH_2 minor.), 44.3 (CH mayor.), 44.2 (CH minor.), 43.5 (CH mayor.), 40.0 (CH minor.), 35.5 (CH_2 minor.), 35.4 (CH_2 mayor.), 34.0 (CH_2 mayor. + CH_2 minor.), 28.7 (CH_2 minor.), 28.4 (CH_2 mayor.), 27.6 (CH_2 mayor.), 27.3 (CH_2 minor.), 25.9 (CH_2 mayor.), 24.6 (CH_2 minor.), 23.7 (CH_2 mayor.), 23.1 (CH_2 minor.), 22.7 (CH_2 mayor.), 21.9 (CH_2 minor.), 21.3 (CH_2 mayor.), 20.6 (CH_2 minor.); HRMS (GC-EI) calcd. para $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}_3$ (**mayor.**): 254.1882; Encontrado: 254.1878 HRMS (GC-EI) calcd. para $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}_3$ (**minor.**): 254.1882; Encontrado: 254.1874; Anal. (**mezcla**) calcd. para $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}_3$: C, 70.83; H, 10.30; Encontrado: C, 70.64; H, 10.21.

La relación de isómeros ha sido calculada en el espectro de ^1H RMN de la mezcla por la relación de integrales de las señales que corresponden a los hidrógenos en posición α al grupo éter: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3 , **minor. + mayor.**) δ 3.50 (dd, J = 10.2, 7.9 Hz, 1H), 3.40 (dd, J = 8.6, 5.4 Hz, 1H).

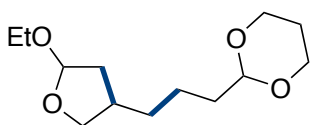
(3*R,3*aS**,6*aR**)-3-[3-(1,3-Dioxan-2-il)propil]-2-vinilhexahidrofuro[2,3-**

b]furano (11g): El producto fue obtenido siguiendo el procedimiento A empleando *trans*-3-yodo-2-(penta-1,4-dien-3-iloxi)tetrahidrofurano como yoduro de partida. El compuesto fue purificado por columna cromatográfica (hexano/EtOAc 80:20) y se obtuvo como un aceite incoloro en un 70% de rendimiento (76 mg). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 5.73 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 5.72-5.61 (m, 1H), 5.30-5.21 (m, 1H), 5.21-5.15 (m, 1H), 4.51 (t, *J* = 4.9 Hz, 1H), 4.15-4.05 (m, 2H), 3.98-3.84 (m, 3H), 3.81-3.69 (m, 2H), 2.95-2.83 (m, 1H), 2.15-2.00 (m, 1H), 1.95-1.83 (m, 3H), 1.64-1.26 (m, 7H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 137.3 (CH), 118.1 (CH₂), 108.6 (CH), 102.1 (CH), 84.9 (CH), 69.0 (CH₂), 67.1 (2 × CH₂), 48.0 (CH), 45.7 (CH), 35.4 (CH₂), 26.7 (CH₂), 26.0 (CH₂), 25.1 (CH₂), 22.6 (CH₂). HRMS (EI) calcd. para C₁₅H₂₄O₄: 268.1675; Encontrado: 268.1634; Anal. calcd. para C₁₅H₂₄O₄: C, 67.14; H, 9.01; Encontrado C, 67.31; H, 9.02.

El experimento de GC-MS muestra dos isómeros aunque el minoritario en muy baja proporción. La configuración relativa del isómero mayoritario no pudo ser determinada por experimentos NOESY. Sin embargo, de acuerdo con los datos bibliográficos, es probable que se trate del 2*S**, 3*R**, 3*aS**, 6*aR**.²²³

(3*R,3*aS**,6*aR**)-3-[3-(1,3-Dioxan-2-il)propil]-3-metilhexahidrofuro[2,3-**

b]furano (11h): El producto fue obtenido siguiendo el procedimiento A empleando *trans*-3-yodo-2-[(2-metilalil)oxi]tetrahidrofurano como yoduro de partida. El compuesto fue purificado por columna cromatográfica (hexano/EtOAc 80:20) y se obtuvo como un aceite amarillo en un 61% de rendimiento (64 mg). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 5.75 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 4.52 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 4.16-4.04 (m, 2H), 3.94-3.68 (m, 4H), 3.60-3.49 (m, 2H), 2.38 (ddd, *J* = 8.6, 6.7, 5.0 Hz, 1H), 2.17-1.98 (m, 1H), 1.94-1.75 (m, 2H), 1.64-1.52 (m, 2H), 1.48-1.23 (m, 5H), 1.08 (s, 3H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 110.0 (CH), 102.4 (CH), 78.9 (CH₂), 69.2 (CH₂), 67.3 (2 × CH₂), 53.0 (CH), 45.3 (C), 36.2 (CH₂), 34.8 (CH₂), 26.5 (CH₂), 26.2 (CH₂), 25.7 (CH₃), 9.9 (CH₂); HRMS (EI) calcd. para C₁₄H₂₄O₄ [M-H]: 255.1602; Encontrado: 255.1606; Anal. calcd. para C₁₄H₂₄O₄: C, 65.60; H, 9.44; Encontrado: C, 65.51; H, 9.14.

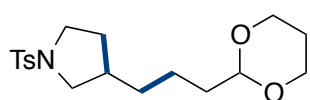
2-[3-(5-Etoxitetrahidrofuran-3-il)propil]-1,3-dioxano (11i): El producto fue

obtenido siguiendo el procedimiento A empleando 3-(1-etoxi-2-yodoetoxi)prop-1-eno como yoduro de partida. El compuesto fue purificado por columna cromatográfica (hexano/EtOAc 90:10) y se obtuvo como un aceite

²²³ [a] F. Villar, T. Kolly-Kovac, O. Equey, P. Renaud, *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 1566-1577.; [b] O. Corminboeuf, P. Renaud, C. H. Schiesser, *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 1578-1584.

incoloro en un 63% de rendimiento (63 mg). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3 , **mezcla**) δ 5.14-5.07 (m, 1H), 4.50 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.14-4.03 (m, 2H), 3.98-3.90 (m, 1H), 3.80-3.68 (m, 3H), 3.49-3.39 (m, 2H), 2.43-2.33 (m, 1H), 2.32-2.18 (m, 1H), 2.18-1.97 (m, 2H), 1.65-1.52 (m, 3H), 1.52-1.27 (m, 7H), 1.23-1.12 (m, 3H). Ambos isómeros son descritos como mezcla en ^{13}C RMN: ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3 , **mayor. + menor.**) δ 104.4 (CH mayor.), 104.0 (CH menor.), 102.2 (CH mayor. + CH menor.), 72.5 (CH_2 menor.), 71.9 (CH_2 mayor.), 67.0 ($2 \times \text{CH}_2$ mayor. + $2 \times \text{CH}_2$ menor.), 63.1 (CH_2 mayor.), 62.6 (CH_2 menor.), 39.4 (CH_2 menor.), 39.2 (CH_2 mayor.), 38.8 (CH mayor.), 37.1 (CH menor.), 35.4 (CH_2 mayor.), 34.0 (CH_2 menor.), 33.0 (CH_2 mayor.), 26.0 (CH_2 mayor.), 23.1 (CH_2 mayor.), 22.9 (CH_2 menor.), 15.4 (CH_3 mayor.), 15.3 (CH_3 menor.); GC-HRMS (EI) calcd. para $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{O}_4$ (**menor.**) $[\text{M}-\text{H}]$: 243.1596; Encontrado: 243.1591; GC-HRMS (EI) calcd. para $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{O}_4$ (**mayor.**) $[\text{M}-\text{H}]$: 243.1596; Encontrado: 243.1590.

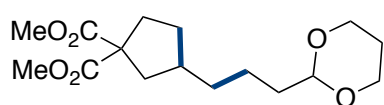
3-[3-(1,3-Dioxan-2-il)propil]-1-tosilpirrolidina (11j): El producto fue obtenido



siguiendo el procedimiento A empleando *N*-alil-*N*-(2-yodoetil)-4-metilbencenosulfonamida como yoduro de partida. El compuesto fue purificado por columna

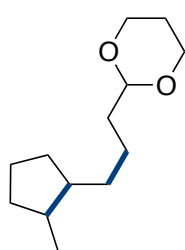
cromatográfica (hexano/EtOAc 80:20) y se obtuvo como un sólido amarillo en un 62% de rendimiento (90 mg). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.70 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 4.46 (t, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.12-4.03 (m, 2H), 3.79-3.69 (m, 2H), 3.43 (dd, $J = 9.8, 7.4$ Hz, 1H), 3.33 (ddd, $J = 9.7, 8.2, 3.3$ Hz, 1H), 3.17 (ddd, $J = 9.7, 8.7, 6.9$ Hz, 1H), 2.77 (dd, $J = 9.8, 7.9$ Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.18-1.85 (m, 3H), 1.50 (dd, $J = 8.5, 5.1$ Hz, 2H), 1.40-1.17 (m, 6H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 143.4 (C), 134.1 (C), 129.7 (CH), 127.6 (CH), 102.1 (CH), 67.0 ($2 \times \text{CH}_2$), 53.4 (CH_2), 47.7 (CH_2), 38.9 (CH), 35.2 (CH_2), 33.1 (CH_2), 31.5 (CH_2), 25.9 (CH_2), 22.6 (CH_2), 21.6 (CH_3); HRMS (ESI) calcd. para $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{NO}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]$: 354.1739; Encontrado: 354.1719.

3-[3-(1,3-Dioxan-2-il)propil]ciclopentano-1,1-dicarboxilato de dimetilo (11k):



El producto fue obtenido siguiendo el procedimiento A empleando 2-alil-2-(2-yodoetil)malonato de dimetilo como yoduro de partida. El compuesto fue

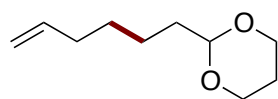
purificado por columna cromatográfica (hexano/EtOAc 90:10) y se obtuvo como un aceite incoloro en un 63% de rendimiento (81 mg). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4.49 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.15-4.03 (m, 2H), 3.82-3.66 (m, 8H), 2.54-2.38 (m, 1H), 2.29 (ddd, $J = 13.4, 8.5, 3.4$ Hz, 1H), 2.21-1.77 (m, 4H), 1.76-1.63 (m, 1H), 1.63-1.51 (m, 2H), 1.46-1.17 (m, 6H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 173.2 (C), 173.2 (C), 102.3 (CH), 66.9 ($2 \times \text{CH}_2$), 60.0 (C), 52.6 (CH_3), 52.6 (CH_3), 40.9 (CH_2), 39.8 (CH), 35.4 (CH_2), 35.2 (CH_2), 34.0 (CH_2), 32.1 (CH_2), 25.9 (CH_2), 22.9 (CH_2); HRMS (ESI) calcd. para $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]$: 315.1808; Encontrado: 315.1822; Anal. calcd. para $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_6$: C, 61.13; H, 8.34; Encontrado: C, 61.23; H, 8.16.

2-[3-(2-Metilciclopentil)propil]-1,3-dioxano (11I):

siguiendo el procedimiento A empleando 6-yodohept-1-eno como yoduro de partida. El compuesto fue purificado por columna cromatográfica (pentano/Et₂O 98:2) y se obtuvo como un aceite incoloro en un 46% de rendimiento (40 mg). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, **mayor.** + **minor.**) δ 4.50 (t, *J* = 5.2, 1H mayor. + 1H minor.), 4.13-4.06 (m, 2H mayor. + 2H minor.), 3.79-3.71 (m, 2H mayor. + 2H minor.), 2.13-2.01 (m, 1H mayor. + 1H minor.), 2.00-

1.93 (m, 1H mayor.), 1.86-1.76 (m, 1H minor.), 1.76-1.02 (m, 14H mayor. + 14H minor.), 0.93 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H minor.), 0.75 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H mayor.). ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃, **mayor.** + **minor.**) δ 102.6 (CH mayor. + CH minor.), 67.0 (2 × CH₂ mayor. + 2 × CH₂ minor.), 47.7 (CH minor.), 43.4 (CH mayor.), 40.7 (CH minor.), 36.0 (CH mayor.), 35.8 (CH₂ minor.), 35.8 (CH₂ mayor.), 34.9 (CH₂ minor.), 34.8 (CH₂ minor.), 33.7 (CH₂ mayor.), 32.5 (CH₂ minor.), 30.5 (CH₂ mayor.), 29.8 (CH₂ mayor.), 26.0 (CH₂ mayor.), 23.6 (CH₂ minor.), 23.3 (CH₂ mayor.), 23.1 (CH₂ minor.), 22.6 (CH₂ mayor.), 19.6 (CH₃ minor.), 14.9 (CH₃ mayor.); HRMS (EI) calcd. para C₁₃H₂₄O₂ (**mayor.**) [M-H]: 211.1698; Encontrado: 211.1705; HRMS (EI) calcd. para C₁₃H₂₄O₂ (**minor.**) [M-H]: 211.1698; Encontrado: 211.1692

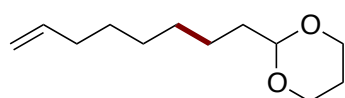
La relación de isómeros ha sido calculada en el espectro de ¹H RMN de la mezcla por la relación de integrales de las señales que corresponden a los hidrógenos de los grupos CH₃: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, **minor.** + **mayor.**) δ 0.93 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 0.75 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H).

2-(Hex-5-enil)-1,3-dioxano (13):

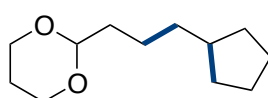
procedimiento A empleando (yodometil)ciclopropano como yoduro de partida. El compuesto fue purificado por columna cromatográfica (pentano/Et₂O 95:5) y se obtuvo

como un aceite incoloro en un 41% de rendimiento (29 mg). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 5.80 (ddt, *J* = 16.9, 10.1, 6.7 Hz, 1H), 5.05-4.89 (m, 2H), 4.51 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.15-4.05 (m, 2H), 3.81-3.69 (m, 2H), 2.17-1.99 (m, 3H), 1.65-1.53 (m, 3H), 1.44-1.29 (m, 4H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 139.0 (CH), 114.5 (CH₂), 102.5 (CH), 67.1 (2 × CH₂), 35.3 (CH₂), 33.8 (CH₂), 29.0 (CH₂), 26.0 (CH₂), 23.7 (CH₂); HRMS (EI) calcd. para C₁₀H₁₈O₂ [M-H]: 169.1234; Encontrado: 169.1224.

El producto también fue obtenido usando el procedimiento descrito en las reacciones catalizadas por Fe en un 63% de rendimiento.

2-(Oct-7-enil)-1,3-dioxano (14) and 2-(3-ciclopentilpropil)-1,3-dioxano (15):**14**

+

**15**

Los productos fueron obtenidos como una mezcla 50:50 siguiendo el procedimiento A

empleando 6-yodohex-1-eno como yoduro de partida. El compuesto fue

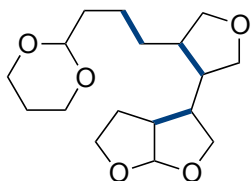
purificado por columna cromatográfica (hexano/EtOAc 95:5) y se obtuvo como un aceite incoloro en un 20% de rendimiento combinado (16 mg).

Siguiendo el procedimiento C los productos se obtuvieron como una mezcla 38:62 de 14 y 15 en un 80% de rendimiento combinado (65 mg).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3 , **6** + **7**) δ 5.80 (ddt, $J = 16.9, 10.2$ and 6.7 Hz, 1H), 5.03-4.87 (m, 2H), 4.50 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 4.10 (dd, $J = 11.4, 4.9$ Hz, 4H), 3.75 (td, $J = 12.3, 2.1$ Hz, 4H), 2.19-0.98 (m, 31H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3 , **6** + **7**) δ 139.3 (CH), 114.3 (CH_2), 102.7 (CH), 102.6 (CH), 67.1 ($4 \times \text{CH}_2$), 40.2 (CH), 36.2 (CH_2), 35.7 (CH_2), 35.4 (CH_2), 33.9 (CH_2), 32.8 ($2 \times \text{CH}_2$), 29.5 (CH_2), 29.1 (CH_2), 28.9 (CH_2), 26.0 ($2 \times \text{CH}_2$), 25.3 ($2 \times \text{CH}_2$), 24.1 (CH_2), 23.3 (CH_2) ppm; GC-HRMS (EI) calcd. para $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_2$ (**6**): 198.1620; Encontrado: 198.1560; GC-HRMS (EI) calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_2$ (**7**): 198.1620; Encontrado: 198.1610.

La mezcla también fue obtenida usando el procedimiento descrito en las reacciones catalizadas por Fe. Una mezcla 58:42 en un 36% de rendimiento combinado para el caso en el que se usó THF como disolvente y una mezcla 60:40 en un 80% de rendimiento combinado empleando benceno.

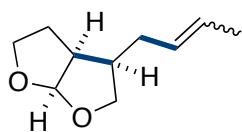
3-[[4-(1,3-Dioxan-2-il)propil]tetrahydrofuran-3-il]hexahidrofuro[2,3-b]furano



(**16**): La mezcla de estereoisómeros fue obtenida siguiendo el procedimiento A empleando *trans*-{*cis*-2-[(4-(aliloxi)but-2-en-1-il)oxi]}-3-yodotetrahydro-furano como yoduro de partida. La mezcla fue purificada por columna cromatográfica (hexano/EtOAc 30:70) y se obtuvo como un aceite incoloro

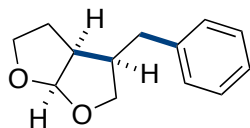
en un 83% de rendimiento combinado (105 mg). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 5.77-5.65 (m, 1H), 4.57-4.46 (m, 1H), 4.14-4.05 (m, 2H), 4.04-3.70 (m, 8H), 3.59-3.39 (m, 2H), 2.97-2.65 (m, 1H), 2.28-1.81 (m, 6H), 1.60-1.25 (m, 7H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 109.6 (CH), 109.5 (CH), 109.4 (CH), 109.3 (CH), 102.1 (CH), 102.0 (CH), 102.0 (CH), 73.9 (CH_2), 72.9 (CH_2), 72.5 (CH_2), 72.4 (CH_2), 72.3 (CH_2), 71.7 (CH_2), 71.5 (CH_2), 71.2 (CH_2), 71.1 (CH_2), 70.7 (CH_2), 70.6 (CH_2), 70.5 (CH_2), 46.5 (CH), 46.4 (CH), 46.2 (CH), 45.6 (CH), 45.4 (CH), 45.3 (CH), 45.0 (CH), 44.9 (CH), 44.9 (CH), 44.6 (CH), 44.2 (CH), 42.1 (CH), 42.1 (CH), 41.2 (CH), 41.0 (CH), 40.8 (CH), 40.7 (CH), 35.3 (CH_2), 35.2 (CH_2), 35.2 (CH_2), 35.1 (CH_2), 33.8 (CH_2), 27.6 (CH_2), 26.9 (CH_2), 25.8 (CH_2), 25.6 (CH_2), 25.4 (CH_2), 25.1 (CH_2), 24.8 (CH_2), 22.7 (CH_2), 22.6 (CH_2), 22.5 (CH_2); HRMS (EI) calcd. para $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}_5$: 312.1937; Encontrado: 312.1934; Anal. calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}_5$: C, 65.36; H, 9.03; Encontrado C, 64.96; H, 9.01.

El análisis por GS-MS revela una mezcla de compuestos con el mismo peso molecular.

(3*R,3*aS**,6*aR**)-3-(But-2-enil)hexahidrofuro[2,3-*b*]furano (17):**

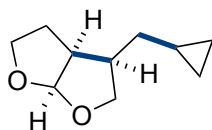
obtenido siguiendo el procedimiento B empleando 2-(aliloxi)-3-yodotetrahidrofuran como yoduro de partida y una disolución 0.5 M de cloruro de prop-1-en-1-il magnesio como reactivo de Grignard (2 equiv.). El compuesto fue purificado

por columna cromatográfica (hexano/EtOAc 95:5) y se obtuvo como un aceite incoloro en un 72% de rendimiento (50 mg). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 5.75-5.70 (m, 1H), 5.57-5.30 (m, 2H), 4.00-3.79 (m, 3H), 3.50-3.37 (m, 1H), 2.86-2.73 (m, 1H), 2.44-2.26 (m, 1H), 2.19-2.03 (m, 2H), 1.96-1.78 (m, 2H), 1.69-1.56 (m, 3H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 128.7 (CH), 127.8 (CH), 126.5 (CH), 125.2 (CH), 109.8 (CH), 72.5 (CH₂), 69.2 (CH₂), 45.4 (CH), 45.3 (CH), 42.3 (CH), 42.2 (CH), 30.7 (CH₂), 25.2 (CH₂), 25.1 (CH₂), 25.0 (CH₂), 17.9 (CH₃), 12.9 (CH₃); HRMS (EI) calcd. para C₁₀H₁₆O₂: 168.1150; Encontrado: 168.1154.

(3*R,3*aS**,6*aR**)-3-Bencilhexahidrofuro[2,3-*b*]furano (18):**

obtenido siguiendo el procedimiento C empleando 2-(aliloxi)-3-yodotetrahidrofuran como yoduro de partida y una disolución 0.4 M de cloruro de fenilmagnesio en benceno como reactivo de Grignard (2 equiv., 12.5 equiv./h.) a 0 °C. El

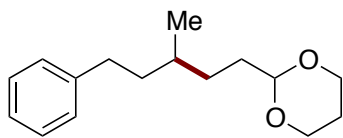
compuesto fue purificado por columna cromatográfica (hexano/EtOAc 85:15) y se obtuvo como un aceite incoloro en un 69% de rendimiento (61 mg). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.34-7.25 (m, 3H), 7.25-7.15 (m, 3H), 5.72 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.02-3.83 (m, 3H), 3.62-3.52 (m, 1H), 2.85-2.57 (m, 4H), 2.09-1.95 (m, 1H), 1.95-1.79 (m, 1H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 140.1 (C), 128.7 (2 × CH), 128.4 (2 × CH), 126.4 (CH), 109.9 (CH), 72.3 (CH₂), 69.2 (CH₂), 45.6 (CH), 43.9 (CH), 33.9 (CH₂), 25.3 (CH₂); HRMS (EI) calcd. para C₁₃H₁₆O₂: 204.1150; Encontrado: 204.1153.

(3*R,3*aS**,6*aR**)-3-(Ciclopropilmethyl)hexahidrofuro[2,3-*b*]furano (19):**

producto fue obtenido siguiendo el procedimiento B empleando 2-(aliloxi)-3-yodotetrahidrofuran como yoduro de partida y una disolución 1M de bromuro de ciclopropilmagnesio como reactivo de Grignard (2 equiv.). El compuesto fue purificado por

columna cromatográfica (hexano/EtOAc 90:10) y se obtuvo como un aceite incoloro en un 70% de rendimiento (48 mg). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 5.73 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.00 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 3.86 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.44 (dd, J = 11.4, 8.4 Hz, 1H), 2.85 (tt, J = 8.3, 5.5 Hz, 1H), 2.50-2.37 (m, 1H), 1.90-1.79 (m, 2H), 1.50 (dt, J = 13.4, 6.6 Hz, 1H), 1.11 (dt, J = 13.8, 7.8 Hz, 1H), 0.71-0.58 (m, 1H), 0.45 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 0.03 (dt, J = 8.3, 4.5 Hz, 2H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 109.8 (CH), 72.7 (CH₂), 69.2 (CH₂), 45.8 (CH), 42.9 (CH), 32.9 (CH₂), 25.3 (CH₂), 10.0 (CH), 4.8 (CH₂), 4.6 (CH₂); HRMS (EI) calcd. para C₁₀H₁₆O₂: 168.1150; Encontrado: 168.1093; Anal. calcd. para C₁₂H₂₂O₂: C, 71.39; H, 9.59; Encontrado C, 71.04; H, 9.50.

2-(3-Metil-5-fenilpentil)-1,3-dioxano (20): El producto fue obtenido siguiendo el procedimiento A empleando 3-yodo-1-fenilbutano como yoduro de partida. El compuesto fue purificado por columna cromatográfica (hexano/EtOAc 95:5) y se obtuvo como un aceite incoloro en un 56% de rendimiento (57 mg).



^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.31-7.22 (m, 2H), 7.21-7.13 (m, 3H), 4.49 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.15-4.05 (m, 2H), 3.81-3.69 (m, 2H), 2.73-2.50 (m, 2H), 2.17-1.99 (m, 1H), 1.73-1.16 (m, 8H), 0.93 (d, $J = 5.9$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 143.1 (C), 128.5 (2 \times CH), 128.4 (2 \times CH), 125.7 (CH), 102.8 (CH), 67.1 (2 \times CH_2), 38.9 (CH_2), 33.5 (CH_2), 32.9 (CH_2), 32.4 (CH), 30.9 (CH_2), 26.0 (CH_2), 19.6 (CH_3); HRMS (EI) calcd. para $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{O}_2$: 247.1698; Encontrado: 247.1702; Anal. calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_2$: C, 77.38; H, 9.74; Encontrado: C, 77.16; H, 9.80.

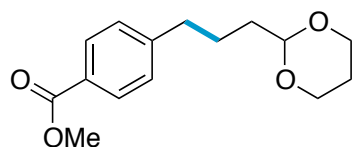
5.6.2 Reacciones de acoplamiento empleando cloruros bencílicos como electrófilos.

5.6.2.1 Procedimiento general.

En un vial, al aire, se añade $\text{Ni}(\text{acac})_2$ (5.2 mg, 0.020 mmol), el correspondiente cloruro (0.406 mmol) y una barra agitadora. El vial se sella con un septum y se le realizan 3 ciclos de vacío/Ar. A continuación se añaden THF seco (2 ml) y TMEDA (0.1 ml, 0.65 mmol). La mezcla resultante se agita a 25 °C hasta que se observa una disolución azul claro. Después, se añade lentamente (3 equiv./h.) mediante una bomba de jeringuilla a 25 °C una disolución en THF del correspondiente reactivo de Grignard. Durante la adición se puede observar que la disolución se vuelve rojiza. Una vez finalizada la adición del reactivo de Grignard la mezcla se trata con una disolución acuosa de NH_4Cl y se extrae con acetato de etilo. La mezcla de los extractos orgánicos se seca con MgSO_4 , se filtra y se elimina el disolvente por destilación a presión reducida. El producto se purifica por cromatografía en columna empleando el eluyente indicado para cada caso.

5.6.2.2 Caracterización de los productos.

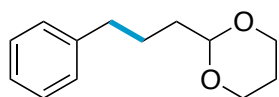
4-(3-(1,3-Dioxan-2-il)propil)benzoato de metilo (21): El producto fue obtenido



siguiendo el procedimiento general empleando 4-(clorometil)benzoato de metilo como cloruro de partida y una disolución 0.5 M en THF de bromuro de [2-(1,3-dioxan-2-yl)etil]magnesio como reactivo de Grignard. El compuesto fue purificado por columna cromatográfica (hexano/EtOAc 90:10) y se obtuvo como un aceite incoloro en un 76% de rendimiento. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.96-7.91 (m, 2H), 7.26-7.21 (m, 2H), 4.52 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H), 4.12-4.05 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.80-3.69 (m, 2H), 2.67 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.13-1.99 (m, 1H), 1.79-1.58 (m, 4H), 1.37-1.28 (m, 1H); ^{13}C

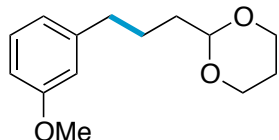
RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 167.3 (C), 148.0 (C), 129.8 (2 \times CH), 128.6 (2 \times CH), 127.9 (C), 102.2 (CH), 67.0 (2 \times CH_2), 52.1 (CH_3), 35.9 (CH_2), 34.9 (CH_2), 26.0 (CH_2), 25.5 (CH_2); HRMS (EI) calcd. para $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{O}_4$ [M-H]: 263.1283; Encontrado: 263.1273; Anal. calcd. para $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_4$: C, 68.16; H, 7.63; Encontrado C, 67.97; H, 7.79.

2-(3-Fenilpropil)-1,3-dioxano (22): El producto fue obtenido siguiendo el



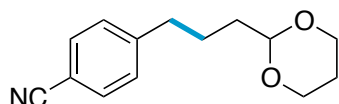
procedimiento general empleando (clorometil)benceno como cloruro de partida y una disolución 0.5 M en THF de bromuro de [2-(1,3-dioxan-2-yl)etil]magnesio como reactivo de Grignard. El compuesto fue purificado por columna cromatográfica (hexano/EtOAc 95:5) y se obtuvo como un aceite incoloro en un 70% de rendimiento. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.37-7.30 (m, 2H), 7.27-7.21 (m, 2H), 4.59 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 4.21-4.11 (m, 2H), 3.87-3.75 (m, 2H), 2.70 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.21-2.07 (m, 1H), 1.85-1.69 (m, 4H), 1.43-1.35 (m, 1H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 142.4 (C), 128.5 (2 \times CH), 128.4 (2 \times CH), 125.8 (CH), 102.3 (CH), 67.0 (2 \times CH_2), 35.8 (CH_2), 35.0 (CH_2), 26.0 (CH_2), 25.9 (CH_2).

2-(3-(3-Metoxifenil)propil)-1,3-dioxano (23): El producto fue obtenido siguiendo



el procedimiento general empleando 1-(clorometil)-3-metoxibenceno como cloruro de partida y una disolución 0.5 M en THF de bromuro de [2-(1,3-dioxan-2-yl)etil]magnesio como reactivo de Grignard. El compuesto fue purificado por columna cromatográfica (hexano/EtOAc 90:10) y se obtuvo como un aceite incoloro en un 62% de rendimiento. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.75-7.66 (m, 1H), 6.82-6.69 (m, 3H), 4.52 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 4.14-4.03 (m, 2H), 3.78 (s, 1H), 3.78-3.69 (m, 4H), 3.13 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.67-2.54 (m, 1H), 2.32-2.14 (m, 4H), 1.37-1.28 (m, 1H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 159.7 (C), 144.0 (C), 129.3 (CH), 121.0 (CH), 114.3 (CH), 111.2 (CH), 102.3 (CH), 67.0 (2 \times CH_2), 55.2 (CH_3), 35.9 (CH_2), 34.9 (CH_2), 26.0 (CH_2), 25.8 (CH_2).

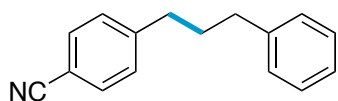
4-(3-(1,3-Dioxan-2-il)propil)benzonitrilo (24): El producto fue obtenido



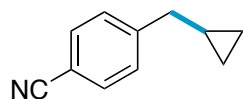
siguiendo el procedimiento general empleando 4-(clorometil)benzonitrilo como cloruro de partida y una disolución 0.5 M en THF de bromuro de [2-(1,3-dioxan-2-yl)etil]magnesio como reactivo de Grignard. El compuesto fue purificado por columna cromatográfica (tolueno/EtOAc 97:3) y se obtuvo como un aceite incoloro en un 77% de rendimiento (72 mg). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.55 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.52 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 4.13-4.05 (m, 2H), 3.80-3.69 (m, 2H), 2.68 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.13-1.99 (m, 1H), 1.77-1.59 (m, 4H), 1.38-1.31 (m, 1H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 148.1 (C), 132.3 (C), 129.4 (2 \times CH), 119.3 (2 \times CH), 109.8 (C), 102.0 (CH), 67.0 (2 \times CH_2), 36.0 (CH_2), 34.7 (CH_2), 25.9 (CH_2), 25.3 (CH_2); HRMS (EI) calcd. para $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_2$: 231.1259;

Encontrado: 231.1218; Anal. calcd. para $C_{14}H_{17}NO_2$: C, 72.70; H, 7.41; N, 6.06; Encontrado C, 72.90; H, 7.55; N, 5.94.

4-(3-Fenilpropil)benzonitrilo (25): El producto fue obtenido siguiendo el procedimiento general empleando 4-(clorometil)benzonitrilo como cloruro de partida y una disolución 1M en THF de cloruro de fenetilmagnesio como reactivo de Grignard. El compuesto fue purificado por columna cromatográfica (hexano/EtOAc 97:3) y se obtuvo como un aceite incoloro en un 54% de rendimiento (48 mg). 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.57 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.33-7.26 (m, 4H), 7.23-7.15 (m, 3H), 2.74-2.62 (m, 4H), 2.04-1.89 (m, 2H); ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 148.1 (C), 141.7 (C), 132.3 (2 \times CH), 129.4 (2 \times CH), 128.6 (2 \times CH), 128.5 (2 \times CH), 126.1 (CH), 119.2 (C), 109.9 (C), 35.6 (CH_2), 35.4 (CH_2), 32.5 (CH_2); HRMS (EI) calcd. para $C_{16}H_{15}N$: 221.1204; Encontrado: 221.1203.



4-(Ciclopropilmetil)benzonitrilo (26): El producto fue obtenido siguiendo el procedimiento general empleando 4-(clorometil)benzonitrilo como cloruro de partida y una disolución 1M en THF de bromuro de ciclopropilmagnesio como reactivo de Grignard. El compuesto fue purificado por columna cromatográfica (hexano/EtOAc 97:3) y se obtuvo como un aceite incoloro en un 71% de rendimiento (45 mg). 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.58 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.60 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 1.05-0.89 (m, 1H), 0.62-0.52 (m, 2H), 0.26-0.17 (m, 2H); ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 148.0 (C), 132.2 (2 \times CH), 129.2 (2 \times CH), 119.3 (C), 109.8 (C), 40.5(CH_2), 11.4 (CH), 4.9(2 \times CH_2); HRMS (EI) calcd. for $C_{11}H_{11}N$: 157.0891; Encontrado: 157.0887.



5.6.3 Reacciones de acoplamiento cruzado entre yoduros de alquilo y haluros de alquilmagnesio catalizadas por Fe.

5.6.3.1 Procedimiento general.

En un vial, al aire, se añade $\text{Fe}(\text{OAc})_2$ (1.7 mg, 0.010 mmol), $\text{IMes} \times \text{HCl}$ (8.2, 0.024 mmol) y una barra agitadora. El vial se sella con un septum y se le realizan 3 ciclos de vacío/Ar. A continuación se añaden THF seco (2 ml), se calienta la mezcla a 50 °C y se añade gota a gota 0.24 ml de una disolución 0.5 M de bromuro de [2-(1,3-dioxan-2-yl)etil]magnesio (0.12 mmol, 0.3 equiv. respecto del yoduro, 12 equiv. respecto de la sal de Fe) en THF. Tras la adición de dicha cantidad del reactivo de Grignard se forma una disolución transparente de color amarillo. Posteriormente la mezcla se enfría a 25 °C, se añade el correspondiente yoduro (0.406 mmol) y se añade lentamente (0.2 equiv./h.) mediante una bomba de jeringuilla 1.2 ml de una disolución 0.5 M de bromuro de [2-(1,3-dioxan-2-yl)etil]magnesio (0.609 mmol, 1.5 equiv.) en THF. Una vez finalizada la adición del reactivo de Grignard la mezcla se trata con una disolución acuosa de NH_4Cl y se extrae con CH_2Cl_2 . La mezcla de los extractos orgánicos se seca con MgSO_4 , se filtra y se elimina el disolvente por destilación a presión reducida. El producto se purifica por cromatografía en columna empleando el eluyente indicado para cada caso.

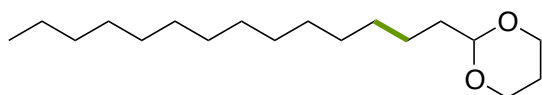
5.6.3.2 Caracterización de los productos.

2-[5-(4-Metoxifenil)pentil]-1,3-dioxano (27a): El producto fue obtenido siguiendo el procedimiento general empleando 1-(3-yodopropil)-4-metoxibenceno como yoduro de partida. El compuesto fue purificado por columna cromatográfica (hexano/EtOAc 90:10) y se obtuvo como un aceite incoloro en un 67% de rendimiento. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.08 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.82 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.50 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 4.09 (dd, J = 10.7 and 4.7 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.75 (td, J = 12.3 and 2.5 Hz, 2H), 2.54 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.16-1.97 (m, 1H), 1.65-1.51 (m, 4H), 1.45-1.25 (m, 5H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 157.8 (C), 135.0 (C), 129.4 (2 \times CH), 113.8 (2 \times CH), 102.5 (CH), 67.1 (2 \times CH_2), 55.4 (CH_3), 35.3 (CH_2), 35.0 (CH_2), 31.7 (CH_2), 29.2 (CH_2), 26.0 (CH_2), 23.9 (CH_2); HRMS (EI) calcd. para $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_3$: 264.1725; Encontrado: 264.1726; Anal. calcd. para $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_3$: C, 72.69; H, 9.15; Encontrado C, 72.70; H, 9.01.

2-(4-Fenilbutil)-1,3-dioxano (27b): El producto fue obtenido siguiendo el procedimiento general empleando (2-yodoetil)benceno como yoduro de partida. El compuesto fue purificado por columna cromatográfica (hexano/EtOAc 95:5) y se obtuvo como un aceite incoloro en un 66% de rendimiento. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.32-7.24 (m, 2H), 7.21-7.14 (m, 3H), 4.52 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 4.10 (ddd, J = 12.0, 5.0 and 1.1 Hz, 2H), 3.75 (dt, J =

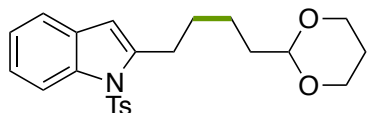
12.0 and 2.5 Hz, 2H), 2.62 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.19-1.98 (m, 1H), 1.70-1.58 (m, 4H), 1.52-1.39 (m, 2H), 1.38-1.26 (m, 1H); ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ : 142.7 (C), 128.5 (2 \times CH), 128.4 (2 \times CH), 125.7 (CH), 102.5 (CH), 67.0 (2 \times CH_2), 36.0 (CH_2), 35.2 (CH_2), 31.5 (CH_2), 26.0 (CH_2), 23.9 (CH_2); HRMS (EI) calcd. para $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{O}_2$ [M-H]: 219.1385; Encontrado: 219.1386; Anal. calcd. para $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_2$: C, 76.33; H, 9.15; Encontrado: C, 76.12; H, 9.13.

2-Tetradecil-1,3-dioxano (27c): El producto fue obtenido siguiendo el procedimiento general empleando 1-yodododecane como yoduro de partida. El compuesto fue purificado por columna cromatográfica (hexano/EtOAc



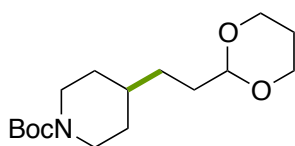
97:3) y se obtuvo como un aceite amarillo (sólido por debajo de los 25 °C) en un 60% de rendimiento. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4.50 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.09 (dd, $J = 11.3$ and 4.8 Hz, 2H), 3.75 (td, $J = 12.3$ and 2.5 Hz, 2H), 2.17-1.97 (m, 1H), 1.63-1.53 (m, 2H), 1.42-1.17 (m, 25H), 0.88 (t, $J = 6.7$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 102.7 (CH), 67.1 (2 \times CH_2), 35.4 (CH_2), 32.1 (CH_2), 29.8 (5 \times CH_2), 29.7 (3 \times CH_2), 29.5 (CH_2), 26.0 (CH_2), 24.1 (CH_2), 22.8 (CH_2), 14.3 (CH_3); HRMS (EI) calcd. para $\text{C}_{18}\text{H}_{36}\text{O}_2$: 284.2715; Encontrado: 284.2710; Anal. calcd. para $\text{C}_{18}\text{H}_{36}\text{O}_2$: C, 76.00; H, 12.76; Encontrado C, 76.36; H, 12.26.

2-[4-(1,3-Dioxan-2-il)butil]-1-tosil-1H-indol (27d): El producto fue obtenido siguiendo el procedimiento general empleando 2-(2-yodoetil)-1-tosil-1H-indol como yoduro de partida. El compuesto fue purificado por columna cromatográfica (hexano/EtOAc 90:10) y se obtuvo



como un aceite amarillo en un 36% de rendimiento. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.16 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.40 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.28-7.13 (m, 4H), 6.38 (s, 1H), 4.54 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.11 (dd, $J = 11.4$ and 5.2 Hz, 2H), 3.76 (dt, $J = 12.1$ and 1.7 Hz, 2H), 2.98 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.18-1.99 (m, 1H), 1.84-1.44 (m, 6H), 1.39-1.23 (m, 1H); ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ : 144.7 (C), 142.4 (C), 137.4 (C), 136.4 (C), 130.0 (C), 129.9 (2 \times CH), 126.4 (2 \times CH), 123.9 (CH), 123.6 (CH), 120.2 (CH), 115.0 (CH), 108.8 (CH), 102.3 (CH), 67.0 (2 \times CH_2), 35.1 (CH_2), 29.1 (CH_2), 28.9 (CH_2), 26.0 (CH_2), 23.9 (CH_2), 21.7 (CH_3); HRMS (EI) calcd. para $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NO}_4\text{S}$ [M]: 413.1661; Encontrado: 413.1677.

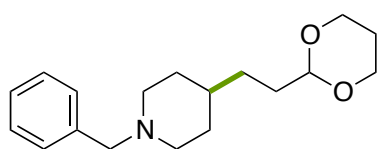
4-[2-(1,3-Dioxan-2-il)etil]piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (27e): El producto fue obtenido siguiendo el procedimiento general empleando 4-yodopiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo como yoduro de partida. El compuesto fue purificado por columna cromatográfica (hexano/EtOAc 80:20) y se



obtuvo como un aceite incoloro en un 67% de rendimiento. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 4.49 (t, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.15-3.95 (m, 4H), 3.75 (dt, $J = 12.3$ and 2.3

Hz, 2H), 2.65 (t, $J = 12.3$ Hz, 2H), 2.19-1.97 (m, 1H), 1.71-1.52 (m, 5H), 1.51-1.23 (m, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.16-0.97 (m, 2H); ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) d: 154.9 (C), 102.5 (CH), 79.2 (C), 67.0 ($2 \times \text{CH}_2$), 44.1 ($2 \times \text{CH}_2$), 36.0 (CH), 32.5 (CH_2), 32.1 (CH_2), 30.6 (CH_2), 28.5 ($2 \times \text{CH}_3$), 25.9 (CH_2); HRMS (EI) calcd. para $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{NO}_2$ [M- CO_2tBu]: 198.1494; Encontrado: 198.1497; Anal. calcd. para $\text{C}_{16}\text{H}_{29}\text{NO}_4$: C, 64.18; H, 9.76; N, 4.68; Encontrado: C, 64.09; H, 9.51; N, 4.33.

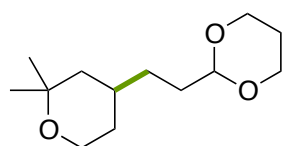
4-[2-(1,3-Dioxan-2-il)etil]-1-bencilpiperidina (27f): El producto fue obtenido



siguiendo el procedimiento general empleando 4-yodopiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo como yoduro de partida. El compuesto fue purificado por columna cromatográfica (hexano/EtOAc/ Et_3N

79:20:1) y se obtuvo como un aceite incoloro en un 78% de rendimiento. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) d: 7.34-7.17 (m, 5H), 4.48 (t, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.09 (dd, $J = 11.2$ and 4.7 Hz, 2H), 3.74 (dt, $J = 12.1$ and 2.1 Hz, 2H), 3.47 (s, 2H), 2.85 (d, $J = 11.2$ Hz, 2H), 2.16-1.97 (m, 1H), 1.91 (t, $J = 10.6$ Hz, 2H), 1.72-1.50 (m, 4H), 1.40-1.12 (m, 6H); ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) d: 138.7 (C), 129.3 ($2 \times \text{CH}$), 128.2 ($2 \times \text{CH}$), 126.9 (CH), 102.7 (CH), 67.0 ($2 \times \text{CH}_2$), 63.6 (CH_2), 54.0 ($2 \times \text{CH}_2$), 35.8 (CH), 32.8 (CH_2), 32.4 ($2 \times \text{CH}_2$), 30.8 (CH_2), 25.9 (CH_2); HRMS (EI) calcd. para $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{NO}_2$ [M-H]: 288.1964; Encontrado: 288.1963.

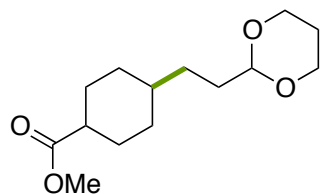
2-[2-(2,2-Dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)etil]-1,3-dioxano (27g): El producto



fue obtenido siguiendo el procedimiento general empleando 4-yodo-2,2-dimetiltetrahydro-2H-pirano como yoduro de partida. El compuesto fue purificado por columna cromatográfica (hexano/EtOAc 80:20) y se obtuvo

como un aceite incoloro en un 83% de rendimiento. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) d: 4.49 (t, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.10 (dd, $J = 11.4$ and 5.0 Hz, 2H), 3.82-3.56 (m, 4H), 2.18-1.97 (m, 1H), 1.69-1.47 (m, 5H), 1.39-1.23 (m, 3H), 1.92-0.97 (m, 2H), 1.19 (s, 3H), 1.18 (s, 3H); ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) d: 102.5 (CH), 71.7 (CH), 67.0 ($2 \times \text{CH}_2$), 61.7 (CH_2), 43.7 (CH_2), 32.8 (CH_2), 32.3 (CH), 31.8 (CH_2), 31.4 (CH_3), 31.1 (CH_2), 25.9 (CH_2), 22.0 (CH_2); HRMS (EI) calcd. para $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{O}_3$ [M-H]: 227.1647; Encontrado: 227.1657; Anal. calcd. para $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_3$: C, 67.26; H, 10.35; Encontrado: C, 67.16; H, 10.01.

cis- y trans-4-[2-(1,3-Dioxan-2-il)etil]ciclohexanocarboxilato de etilo (27h): El



producto fue obtenido siguiendo el procedimiento general empleando 4-yodociclohexanocarboxilato de etilo como yoduro de partida. El compuesto fue purificado por columna cromatográfica (hexano/EtOAc 90:10) y se obtuvo como un aceite incoloro en un 65%

de rendimiento. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 4.46 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.14-4.03 (m, 4H), 3.73 (td, $J = 12.4$ and 1.8 Hz, 2H), 2.25-1.87 (m, 4H), 1.86-1.73 (m, 2H),

1.66-1.14 (m, 11H), 1.00-0.80 (m, 2H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ : 176.4 (C), 102.7 (CH), 67.1 ($2 \times \text{CH}_2$), 60.2 (CH_2), 43.7 (CH_2), 36.9 (CH_2), 32.8 (CH_2), 32.3 ($2 \times \text{CH}_2$), 31.3 (CH_2), 29.1 ($2 \times \text{CH}_2$), 26.0 (CH_2), 14.4 (CH_3); HRMS (EI) calcd. para $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{O}_4$ [M-H]: 269.1753; Encontrado: 269.1744.

2-(2-Colesteriletil)-1,3-dioxano (27i): El producto fue obtenido siguiendo el procedimiento general empleando yodocolesterol como yoduro de partida. El compuesto fue purificado por columna cromatográfica (hexano/EtOAc 97:3) y se obtuvo como un sólido blanco en un 75% de rendimiento (p.f.: 116-114 °C, $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -19$ (c 0.66, CHCl_3)). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 5.30-5.23 (m, 1H), 4.49 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.10 (dd, $J = 10.7$ and 5.0 Hz, 2H), 3.75 (td, $J = 12.4$ and 2.5 Hz, 2H), 2.17-0.82 (m, 45H), 0.67 (s, 3H);

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 143.5 (C), 119.4 (CH), 102.8 (CH), 67.1 ($2 \times \text{CH}_2$), 57.0 (CH), 56.3 (CH), 50.7 (CH), 42.5 (C), 40.0 (CH_2), 39.7 (CH_2), 39.7 ($2 \times \text{CH}_2$), 39.4 (CH), 37.4 (C), 36.4 (CH_2), 36.0 (CH), 32.8 (CH_2), 32.1 (CH and CH_2), 31.4 (CH_2), 29.2 (CH_2), 28.4 (CH_2), 28.2 (CH), 26.0 (CH_2), 24.4 (CH_2), 24.0 (CH_2), 23.0 (CH_3), 22.7 (CH_3), 21.1 (CH_2), 19.6 (CH_3), 18.9 (CH_3), 12.0 (CH_3); HRMS (EI) calcd. para $\text{C}_{33}\text{H}_{56}\text{O}_2$: 484.4280; Encontrado: 484.4267; Anal. calcd. para $\text{C}_{33}\text{H}_{56}\text{O}_2$: C, 81.76; H, 11.64; Encontrado C, 82.58; H, 11.41.

4-Bencil-2,2-dimetiltetrahidro-2H-pirano (28): El producto fue obtenido siguiendo el procedimiento general empleando 4-yodo-2,2-dimetiltetrahidro-2H-pirano como yoduro de partida. El compuesto fue purificado por columna cromatográfica (hexano/EtOAc 97:3) y se obtuvo como un aceite incoloro en un 52% de rendimiento. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.33-7.25 (m, 2H), 7.24-7.11 (m, 3H), 3.72 (ddd, $J = 11.9$, 5.3 and 1.6 Hz, 1H), 3.60 (dt, $J = 11.9$ and 1.9 Hz, 1H), 2.49 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.01-1.83 (m, 1H), 1.63-1.45 (m, 2H), 1.29-1.06 (m, 2H), 1.20 (s, 3H), 1.16 (s, 3H); ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ : 140.3, 129.2, 128.3, 126.0, 71.8, 61.7, 44.0, 43.6, 33.4, 32.7, 31.9, 22.0; HRMS (EI) calcd. para $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}$ [M]: 204.1514; Encontrado: 204.1518.